

PCT/JP03/15718  
25.12.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

RECEIVED	
22 JAN 2004	
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年   6 月   6 日  
Date of Application:

出 願 番、号            特 願 2 0 0 3 - 1 6 2 7 0 6  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 1 6 2 7 0 6 ]

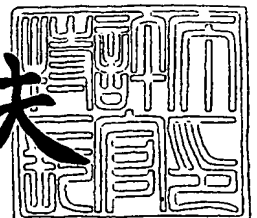
出   願   人            小 野 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 2 月 1 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 ZZJP-19  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/505  
A61K 31/517  
C07C239/02  
C07C239/12  
C07C239/70  
C07C239/72  
C07C239/84

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業  
株式会社内

【氏名】 巾下 広

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業  
株式会社内

【氏名】 小久保 雅也

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社  
内

【氏名】 多田 秀明

## 【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市和台 1 7 番地 2 小野薬品工業株式会社  
内

【氏名】 柴山 史朗

**【発明者】**

**【住所又は居所】** 茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社  
内

**【氏名】** 谷廣 達也

**【特許出願人】**

**【識別番号】** 000185983

**【住所又は居所】** 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

**【氏名又は名称】** 小野薬品工業株式会社

**【代表者】** 松本 公一郎

**【手数料の表示】**

**【予納台帳番号】** 029595

**【納付金額】** 21,000円

**【提出物件の目録】**

**【物件名】** 明細書 1

**【物件名】** 要約書 1

**【ブルーフの要否】** 要

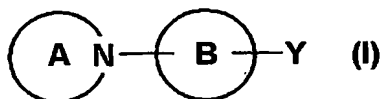
【書類名】 明細書

【発明の名称】 含窒素複素環化合物およびその医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



(式中、環Aは置換基を有していてもよい含窒素複素環を表わし、環Bは置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を表わし、Yは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい水酸基、または保護されていてもよいメルカプト基を表わす。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 2】 CXCR4 調節剤である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】 CXCR4 調節剤が CXCR4 拮抗剤である請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】 ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および/または治療剤である請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】 後天性免疫不全症候群の予防および/または治療剤である請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】 逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、CCR2 拮抗剤、CCR3 拮抗剤、CCR4 拮抗剤、CCR5 拮抗剤、フュージョン阻害剤、HIV-1 の表面抗原に対する抗体、および HIV-1 のワクチンから選択される 1 種または 2 種以上の剤とを組み合わせるヒト免疫不全ウイルス感染の予防および/または治療剤である請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 7】 逆転写酵素阻害剤が、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン、PMPA、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、およびカプラヴィリンから選択される 1 種または 2 種以上である請求項 6



記載の医薬組成物。

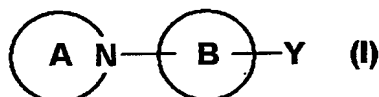
【請求項 8】 プロテアーゼ阻害剤が、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンプリナビル、ロピナビル、およびティプラナビルから選択される 1 種または 2 種以上である請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 9】 再生医療用剤である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 10】 再生医療用剤が移植医療用剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】 一般式 (I)

【化 2】



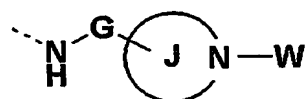
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】 環 A が置換基を有していてもよい 5-10 員含窒素複素環である請求項 11 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】 環 B が置換基を有していてもよい含窒素複素環である請求項 11 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】 Y が

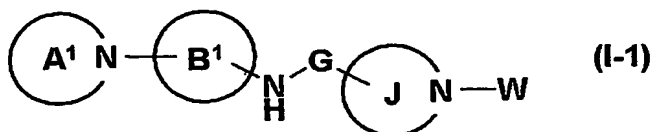
【化 3】



(式中、G は結合手または主鎖の原子数 1-3 のスペーサーを表わし、環 J は置換基を有していてもよい 4-7 員含窒素複素環を表わし、W は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を表わす。) である請求項 11 記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】 一般式 (I-1)

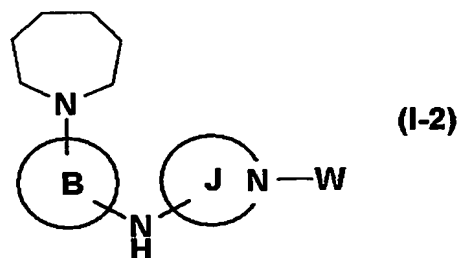
## 【化4】



(式中、環A<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい5-10員含窒素飽和複素環または置換基を有していてもよい1個の二重結合を含有する5-10員含窒素複素環を表わし、環B<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい6-11員含窒素単環、または二環式複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項16】 一般式 (I-2)

## 【化5】

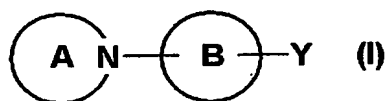


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)である請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】 請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩のプロドラッグ。

## 【請求項18】 一般式 (I)

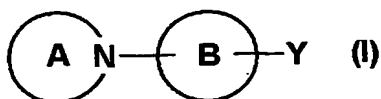
## 【化6】



(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することの特徴とする、哺乳動物におけるCXCR4拮抗する方法。

【請求項19】 CXCR4拮抗剤を製造するための、一般式 (I)

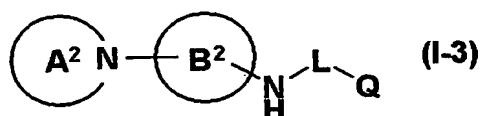
## 【化7】



(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。

## 【請求項20】 一般式 (I-3)

## 【化8】



(式中、環A<sup>2</sup>は少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい、4～15員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

環B<sup>2</sup>は少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい5～15員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

Lは(1)単結合、(2)C<sup>1</sup>～8アルキレン、C<sup>2</sup>～8アルケニレンもしくはC<sup>2</sup>～8アルキニレン(該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンはそれぞれ1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよい。)または(3)R<sup>3</sup>によって置換されてもよいC<sup>3</sup>～8炭素環を表わし、

Qは(1)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>(基中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、(i)水素原子、(ii)1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよいC<sup>1</sup>～15アルキル、C<sup>2</sup>～15アルケニルもしくはC<sup>2</sup>～15アルキニルまたは(iii)1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよいC<sup>3</sup>～8炭素環または(iv)1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。)または(2)環C(環Cは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環を表わし、環Cは1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよい。)を表わし、

複数の $R^3$ はそれぞれ独立して、(1)  $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_{15}$ アルキニル（該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個の $R^{10}$ によって置換されてもよい。）、(2) オキソまたは(3)  $R^{10}$ を表わし、複数の $R^{10}$ はそれぞれ独立して、(1)  $OR^{11}$ 、(2)  $OCOR^{12}$ 、(3)  $OCOOR^{13}$ 、(4)  $NR^{14}R^{15}$ 、(5)  $NR^{16}COR^{12}$ 、(6)  $NR^{16}CONR^{14}R^{15}$ 、(7)  $NR^{16}COOR^{13}$ 、(8)  $COOR^{13}$ 、(9)  $COR^{12}$  (10)  $CONR^{14}R^{15}$ 、(11)  $SO_2R^{12}$ 、(12)  $SOR^{22}$ 、(13)  $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、(14)  $NR^{16}SO_2R^{12}$ 、(15)  $B(OH)_2$ 、(16)  $SR^{11}$ 、(17) ハロゲン原子、(18) ニトロ、(19) シアノまたは(20) 環D（上記の基中、 $R^1$ は(i) 水素原子、(ii)  $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_{15}$ アルキニル（該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個のハロゲン原子、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $OR^{21}$ 、 $SR^{21}$ 、 $COOR^{13}$ または環Dによって置換されてもよい。）または(iii) 環Dを表わし、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して、(i) 水素原子、(ii) 環Dによって置換されてもよい $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_{15}$ アルキニルまたは(iii) 環Dを表わし、環Dは $C_3 \sim C_{15}$ 単環、二環もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、環Dは以下の(1)～(22)から選択される1～5個の基によって置換されてもよい；(1)  $C_1 \sim C_{15}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{15}$ アルケニルもしくは $C_2 \sim C_{15}$ アルキニル（該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは1～5個の $OR^{21}$ 、 $OCOR^{22}$ 、 $OCOOR^{23}$ 、 $NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}COR^{22}$ 、 $NR^{26}CONR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}COOR^{23}$ 、 $COOR^{23}$ 、 $COR^{22}$ 、 $CONR^{24}R^{25}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SOR^{22}$ 、 $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}SO_2R^{22}$ 、 $B(OH)_2$ 、 $SR^{21}$ 、ハロゲン原子、ニトロまたはシアノによって置換されてもよい。）、(2) オキソ、(3)  $OR^{21}$ 、(4)  $OCOR^{22}$ 、(5)  $OCOOR^{23}$ 、(6)  $NR^{24}R^{25}$ 、(7)  $NR^{26}COR^{22}$ 、(8)  $NR^{26}CONR^{24}R^{25}$ 、(9)  $NR^{26}COOR^{23}$ 、(

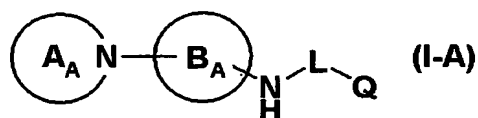
10)  $\text{COOR}^{23}$ 、(11)  $\text{COR}^{22}$ 、(12)  $\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 、(13)  $\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、(14)  $\text{SOR}^{22}$ 、(15)  $\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、(16)  $\text{NR}^{26}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、(17)  $\text{B}(\text{OH})_2$ 、(18)  $\text{SR}^{21}$ 、(19) ハロゲン原子、(20) ニトロ、(21) シアノまたは(22) 環E (上記の基中、 $\text{R}^{21}$ は(i) 水素原子、(ii)  $\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ もしくは環Eによって置換されてもよい $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニルもしくは $\text{C}2\sim15$ アルキニルまたは(iii) 環Eを表わし、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$ 、 $\text{R}^{25}$ および $\text{R}^{26}$ はそれぞれ独立して、(i) 水素原子、(ii) 環Eによって置換されてもよい $\text{C}1\sim15$ アルキル、 $\text{C}2\sim15$ アルケニルもしくは $\text{C}2\sim15$ アルキニルまたは(iii) 環Eを表わし、環Eは $\text{C}3\sim15$ 単環、二環式もしくは三環式炭素環または1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5~15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、環Eは1~5個の(i) フェニルによって置換されてもよい $\text{C}1\sim15$ アルキル、(ii) ハロゲン原子、(iii) フェニル、(iv)  $\text{C}1\sim15$ アルコキシ、(v) 水酸基、(vi) アミノ基、(vii) モノ( $\text{C}1\sim8$ アルキル)アミノ基または(viii) ジ( $\text{C}1\sim8$ アルキル)アミノ基によって置換されてもよい。)を表わし、環 $\text{A}^2$ は1~5個の $\text{R}^a$ によって置換されてもよく、環 $\text{B}^2$ は1~5個の $\text{R}^b$ によって置換されてもよく、 $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ はそれぞれ独立して $\text{R}^3$ に示される基と同じ基を表わす。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする $\text{CXCR}4$ 調節剤。

【請求項21】  $\text{CXCR}4$ 調節剤が $\text{CXCR}4$ 拮抗剤である請求項20記載の剤。

【請求項22】 一般式 (I-A)

【化9】



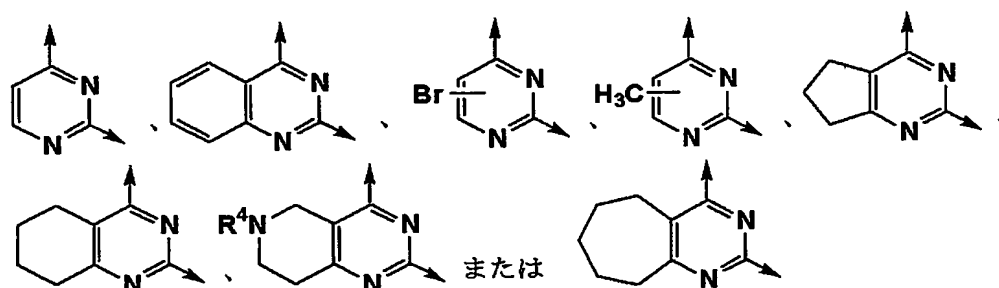
(式中、環 $\text{A}_A$ は少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1~3個の窒素原

子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、4～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環を表わし、

環B<sub>A</sub>はB<sub>A</sub><sup>1</sup>またはB<sub>A</sub><sup>2</sup>を表わし、

B<sub>A</sub><sup>1</sup>は

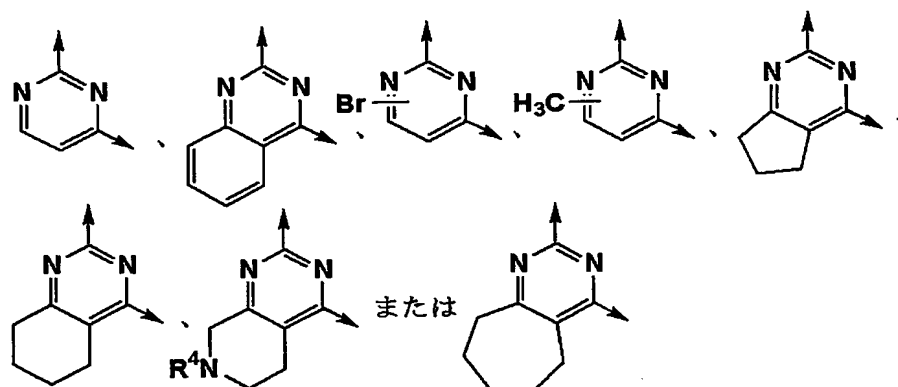
【化10】



を表わし、

B<sub>A</sub><sup>2</sup>は

【化11】



(基中、R<sup>4</sup>は(i) 水素原子、(ii) 1～5個のR<sup>10</sup>によって置換されてもよいC<sub>1</sub>～15アルキル、C<sub>2</sub>～15アルケニルもしくはC<sub>2</sub>～15アルキニルまたは(iii) 1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよいC<sub>3</sub>～8炭素環、(iv) 1～5個のR<sup>3</sup>によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環、(v) COR<sup>5</sup> (基中、R<sup>5</sup>はC<sub>1</sub>～15アルキル、C<sub>2</sub>～15アルケニル、C<sub>2</sub>～15アルキニルまたはフェニルを表わす。) または(vi) COOR<sup>6</sup> (基中、R<sup>6</sup>はC<sub>1</sub>～15アルキル、C<sub>2</sub>～15アルケニル、C<sub>2</sub>～15アルキニルまたはフェニル

を表わす。)を表わし、上向きの矢印は環A<sub>A</sub>との結合部位を表わし、右下向きの矢印はLと結合した窒素原子との結合部位を表わす。)を表わし、

環A<sub>A</sub>は1～5個のR<sup>a</sup>によって置換されてもよく、環B<sub>B</sub>は1～5個のR<sup>b</sup>によって置換されてもよく、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立してR<sup>3</sup>に示される基と同じ基を表わし、その他の記号は請求項20と同じ意味を表わす；

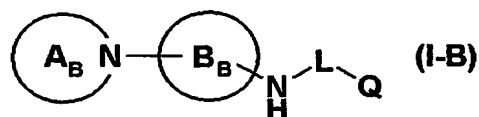
ただし、以下の化合物を除く：(1) N-[4-(4-モルホリニル)-2-キナゾリニル]-1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩、(2) N, N-ジメチル-N'-[2-(4-フェニル-1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-1, 2-エチレンジアミン、(3) N-[ (3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) メチル ] -N'-[2-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-1, 3-プロパンジアミン、(4) N-[ (3, 4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル) メチル ] -N'-[2-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-1, 3-プロパンジアミン・シュウ酸塩、(5) N, N-ジエチル-N'-[2-(1-ピロリジニル)-4-キナゾリニル]-1, 2-エタンジアミンおよび(6) N, N-ジエチル-N'-[2-(1-ピロリジニル)-4-キナゾリニル]-1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項23】 請求項22に記載の一般式(I-A)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするCXC<sub>4</sub>調節剤。

【請求項24】 一般式(I-B)

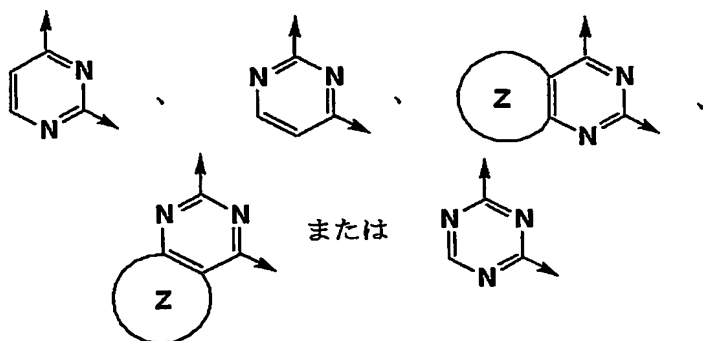
【化12】



(式中、環A<sub>B</sub>は少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、7～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環を表わし、

環B<sub>B</sub>は

## 【化13】



(基中、環ZはC 5～10単環もしくは二環式炭素環または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～10員の単環もしくは二環式複素環を表わし、上向きの矢印は環A<sub>B</sub>との結合部位を表わし、右下向きの矢印はLと結合した窒素原子との結合部位を表わす。)を表わし、

環A<sub>B</sub>は1～5個のR<sup>a</sup>によって置換されてもよく、環B<sub>B</sub>は1～5個のR<sup>b</sup>によって置換されてもよく、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立してR<sup>3</sup>に示される基と同じ基を表わし、その他の記号は請求項20と同じ意味を表わす；

ただし、以下の化合物を除く；(1) N-[4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル) チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル] -1, 4-ブタンジアミン・二塩酸塩、(2) 7-[4-[4, 6-ビス (ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル) -1, 3, 5-トリアジン-2-イル] アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル] -3-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン、(3) 4-エトキシ-6-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル) -N-[3-(4-モルホリニル) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、(4) 4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル) -6-メチル-N-[3-(4-モルホリニル) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、(5) 4-クロロ-6-(ヘキサヒドロ-1H) -アゼピン-1-イル) -N-[2-(4-モルホリニル) エチル] -1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、(6) 4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル) -6-メトキシ-N-[3-(4-モルホリニル) プロピル] -1, 3, 5-トリアジン-2-アミンおよび(7) N-[4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イ



ル) チエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル-1, 4-ブタンジアミン。) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】 請求項 24 に記載の一般式 (I-B) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする CXCR4 調節剤。

【請求項 26】 CXCR4 調節作用が炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、HIV 感染もしくはそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患または癌疾患の治療および／または予防である、請求項 20 記載の調節剤。

【請求項 27】 CXCR4 調節作用が再生医療用剤としての使用である、請求項 20 記載の調節剤。

【請求項 28】 CXCR4 調節作用が HIV 感染またはそれに随伴する疾患の予防および／または治療である、請求項 20 記載の調節剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬として有用な CXCR4 調節剤に関する。

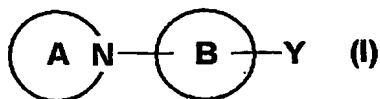
【0002】

さらに詳しくは、本発明は

(1) 一般式 (I)

【0003】

【化 14】



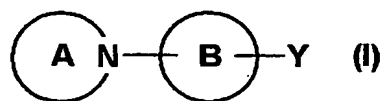
【0004】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される医薬組成物、

(2) 一般式 (I)

【0005】

【化15】



【0006】

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、および

(3) それらの製造方法に関する。

【0007】

【発明の背景】

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の強い塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞や体細胞の移動にも関わると考えられている。

【0008】

血球細胞は種々のサイトカインによってその分化、増殖および細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟などはある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞がある特定の部位に移動、集積して、一連の炎症や免疫反応が起こる。従って、細胞の分化、増殖や死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

【0009】

生体内での血球細胞の移動は、まず発生過程において、AGM領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK細胞、樹状細胞は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

## 【0010】

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、SDF-1 (Stromal cell derived factor-1; ストロマ細胞由来因子-1) およびその受容体である CXCR4 は種々の免疫・炎症反応にも作用している。例えば、慢性関節リウマチのヒト患者由来の滑膜における CD4 + T 細胞の蓄積と活性化に関与していることが報告されている (J. Immunol. 165 6590-6598 (2000))。さらに、CIA モデルマウスにおいても CXCR4 阻害剤は関節への白血球の集積を抑制し、関節炎スコアを劇的に減少させた (J. Immunol. 167 4648-4692 (2001))。マウス OVA 誘発気道過敏性モデルにおいて、抗 CXCR4 抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunol. 165 499-508 (2000))。

## 【0011】

SDF-1 とその受容体である CXCR4 は造血幹細胞の骨髄での維持に重要な働きをしていることも報告されている (J. Exp. Med. 185 111-120 (1997)、Blood, 97, 3354-3360 (2001))。したがって、SDF-1 および CXCR4 の制御は末梢血への造血幹細胞動員を調節することが期待され、末梢血幹細胞移植さらには再生移植治療に有用である。

## 【0012】

SDF-1 および CXCR4 は乳癌、前立腺癌、卵巣癌などの種々の癌細胞浸潤に関与しており (Nature 410 50-56 (2001), Cancer Res 62 1832 - 1837 (2002), Cancer Res 62 5930-5938 (2002))、SCID マウスへのヒト乳癌細胞株の移入モデルにおいて抗 CXCR4 抗体が乳癌細胞の肺への転移を抑制した (Nature 410 50-56 (2001))。またヒト卵巣上皮性腫瘍において SDF-1 が高発現することにより、形質性細胞様樹状細胞の蓄積を促進して腫瘍免疫に関与する骨髄樹状細胞の働きを阻害し、腫瘍免疫を抑制している (Nat. Med. 12 1339 (2001))。さらに非ホジキンリンパ腫細胞の増殖、移動に関与し、ヒト非ホジキンリンパ腫細胞の NOD/SCID マウスへの移入モデルにおいて、抗 CXCR4 抗体が腫瘍細胞の増殖を抑制し、マウスの死亡率を改善した (Cancer Res 62 3106-3112 (2002))。

## 【 0 0 1 3 】

S D F - 1 および C X C R 4 は記憶と学習に必須の海馬歯状回顆粒細胞の形成に重要な役割を果たしており、成人の可塑性と海馬の病態に関連した疾患、例えばアルツハイマー病や脳卒中、癲癇などの進展に関与している (Development 129 4249-4260 (2002), Trends Neuroscience 25 548-549 (2002))。

## 【 0 0 1 4 】

S D F - 1 および C X C R 4 は糖尿病の進展に関与する自己反応性 B 細胞の機能に必須であり、N O D マウスに対して、抗 S D F - 1 抗体が血糖値を減少させ、末梢組織中の成熟 I g M + B 細胞数を減少させた (Immunology 107 222-232 (2002))。またヒト動脈硬化プラークで S D F - 1 が高発現し、血小板を活性化させた (Circ.Res. 86 131-138 (2000))。

## 【 0 0 1 5 】

また S D F - 1 / C X C R 4 ノックアウトマウスの結果から、S D F - 1 はリンパ球以外に中枢神経組織、心臓、胃腸管の血管の機能に必須であることが示されている (Nature 382 635-639 1996, Nature 393 591-594 1998, Nature 393 595-599 1998)。このことから、これらの組織の疾患に関与していると考えられる。

## 【 0 0 1 6 】

このように、ケモカイン受容体は種々の特異的な細胞において、ある特定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

## 【 0 0 1 7 】

ヒト免疫不全ウイルス (以下、H I V と略する。) 感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群 (エイズ (A I D S) と呼ばれている。) は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞である C D 4 陽性細胞に H I V の感染が一度成立すると、H I V は患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司る T 細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹などの様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎などの種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状

態がエイズの発症であり、カポジ肉腫などの悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

#### 【0018】

現在エイズに対する各種の予防および／または治療方法としては、例えば、（1）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるHIVの増殖抑制、（2）免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和などが試みられている。

#### 【0019】

HIVは、免疫系の中樞を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白CD4を利用することは、1985年より知られている（Cell, 52, 631 (1985)）。CD4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞などで発現が見られる。しかし、CD4分子のみではHIVの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、HIVが細胞に感染する際に関わるCD4分子以外の因子が存在する可能性が示唆されるようになった。

#### 【0020】

1996年にCD4分子以外のHIV感染にかかわる因子としてフージン（Fusin）という細胞膜蛋白が同定された（Science, 272, 872 (1996)）。このフージン分子は、SDF-1の受容体、すなわちCXCR4であることが証明された。更に、インビトロでSDF-1が、T細胞指向性（X4）HIVの感染を特異的に抑制することも証明された（Nature, 382, 829 (1996)、Nature, 382, 833 (1996)）。すなわち、SDF-1がHIVより先にCXCR4に結合することによって、HIVが細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIVの感染が阻害されたと考えられる。

#### 【0021】

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ の受容体であるCCR5も、マクロファージ指向性（R5）HIVが感染する際に利用されることが発見された（Science, 272, 1955 (1996)）。

## 【0022】

従って、H I VとC X C R 4やC C R 5を奪い合うことのできるもの、あるいはH I Vウイルスに結合し、該ウイルスがC X C R 4やC C R 5に結合できない状態にさせるものは、H I V感染阻害剤となり得る可能性がある。また当初、H I V感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実はC X C R 4のアンタゴニストであることが示された例もある (Nature Medicine, 4, 72 (1998))。

## 【0023】

以上から、ケモカインおよびケモカイン受容体は、炎症、免疫疾患またはH I V感染に深く関与している。C X C R 4調節作用を有する化合物は、例えば、炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、特にH I V感染およびそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患の治療または予防に有効である。また、細胞医療ならびに再生医療にも有用である。細胞医療には、例えば末梢血幹細胞動員、遺伝子治療の目的を含む幹細胞のイン・ビトロ (in vitro) またはイン・ビボ (in vivo) 増幅が含まれる。再生医療には骨髓移植、末梢血幹細胞移植、組織修復を含めた各臓器移植などの移植医療が含まれる。移植医療用剤とは、骨髓移植、末梢血幹細胞移植、あるいは各臓器移植時に使用する剤である。移植医療用剤としては感染防御剤、または免疫抑制剤などが挙げられる。さらに再生医療における治療効果の補完および／または増強を目的とする剤も含まれる。移植医療用剤は、例えば幹細胞を骨髓から末梢血に遊走させたり、白血球を急速に正常値まで高める作用を有する。

## 【0024】

炎症・免疫性疾患としては、例えば、慢性関節リウマチ、関節炎、痛風、移植臓器拒絶、移植片対宿主病 (G V H D)、腎炎、乾癬、鼻炎、結膜炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、細菌感染に伴うショック、肺繊維症、全身性応答症候群 (S I R S)、急性肺障害、糖尿病などが挙げられる。

## 【0025】

アレルギー性疾患としては、例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻炎、結膜炎などが挙げられる。

## 【0026】

感染症、特にHIV感染およびそれに随伴する疾患としては、例えば、後天性免疫不全症候群（AIDS）、カンジダ症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス網膜炎、カポジ肉腫、悪性リンパ腫、エイズ脳症、細菌性敗血症などが挙げられる。

#### 【0027】

精神・神経性疾患、脳疾患としては、例えば、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン病、脳卒中、脳梗塞、脳出血、てんかん、統合性失調症、末梢神経障害などが挙げられる。

#### 【0028】

心・血管性疾患としては、例えば、動脈硬化、虚血再灌流傷害、高血圧、心筋梗塞、狭心症、心不全などが挙げられる。

#### 【0029】

代謝性疾患としては、例えば、糖尿病、骨粗鬆症、前立腺肥大、頻尿などが挙げられる。

#### 【0030】

癌疾患としては、例えば、乳癌、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍、癌転移、放射線療法／化学療法後の骨髄抑制または血小板減少症などが挙げられる。

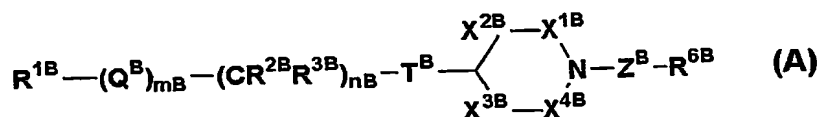
#### 【0031】

##### 【従来の技術】

一般式（A）

#### 【0032】

##### 【化16】



#### 【0033】

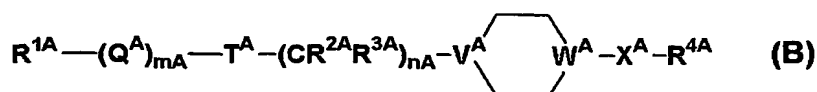
で示されるピペラジンまたはピペリジン誘導体がケモカイン受容体調節剤（特にCCR1、CCR3）であり、炎症性疾患、自己免疫疾患、胃腸障害、HIV疾患、全身性疾患などの治療に有用であると記載されている（特許文献1参照）。

#### 【0034】

一般式 (B)

【0035】

【化17】



【0036】

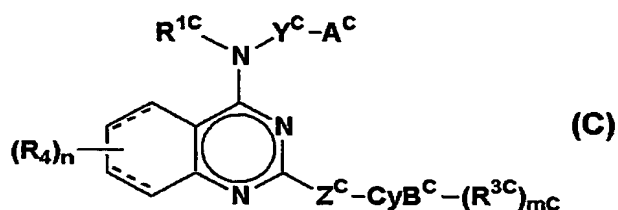
で示される 1, 4-ピペリジン誘導体がケモカイン受容体関連疾患の治療に有用であると記載されている (特許文献 2 参照)。

【0037】

一般式 (C)

【0038】

【化18】



【0039】

で示されるキナゾリン誘導体が c GMP ホスホジエステラーゼ阻害および TXA<sub>2</sub> 阻害作用を有することが記載されている (特許文献 3 参照)。

【0040】

N-[4-(4-モルホリニル)-2-キナゾリニル]-1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩 (CAS No. 59870-53-0) N, N-ジエチル-N'-[2-(1-ピロリジニル)-4-キナゾリニル]-1, 2-エタンジアミン (CAS No. 59870-50-7) および N, N-ジエチル-N'-[2-(1-ピロリジニル)-4-キナゾリニル]-1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩 (CAS No. 59870-51-8) が血栓症阻害作用を有することが開示されている (特許文献 4 参照)。

【0041】

N, N-ジメチル-N'-[2-(4-フェニル-1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-1, 2-エチレンジアミン (CAS No. 131039-38-8) が神経系



の薬剤として記載されている（特許文献5参照）。

【0042】

N-[(3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メチル]-N'-[2-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-1,3-プロパンジアミン・シユウ酸塩 (CAS No. 169747-23-3) が血管収縮作用を有することが記載されている（特許文献6参照）。

【0043】

蛍光漂白剤が記載されており、その中に7-[4-[4,6-ビス(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]アミノ-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル]-3-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン (CAS No. 19695-38-6) が記載されている（特許文献7参照）。

【0044】

N-[4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-1,4-ブタンジアミン (CAS No. 31895-98-4) が記載されている（特許文献8参照）。

【0045】

その他、N-[(3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-2-イル)メチル]-N'-[2-(1-ピペリジニル)-4-ピリミジニル]-1,3-プロパンジアミンがCAS No. 169747-22-2、4-エトキシ-6-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンがCAS No. 295344-71-7、4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-6-メチル-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンがCAS No. 332167-02-9、4-クロロ-6-(ヘキサヒドロ-1H)-アゼピン-1-イル)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンがCAS No. 37484-66-9、4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-6-メトキシ-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1,3,5-トリアジン-2-アミンがCAS No. 384845-62-9として知られている。

## 【0046】

## 【特許文献1】

国際公開第2001/14333号パンフレット

## 【特許文献2】

国際公開第2000/58305号パンフレット

## 【特許文献3】

特開平6-192235号公報

## 【特許文献4】

米国特許第3956495号明細書

## 【特許文献5】

特開平3-14568号公報

## 【特許文献6】

国際公開第95/05383号パンフレット

## 【特許文献7】

独国特許出願公開1794396号明細書

## 【特許文献8】

特公昭51-9759号公報

## 【0047】

## 【発明が解決しようとする課題】

各種炎症疾患、各種アレルギー性疾患、後天性免疫不全症候群、ヒト免疫不全ウイルス感染症等の予防および／または治療剤、または再生医療用剤は医薬品として有用であり、安全なCXCR4調節剤の開発が切望されている。

## 【0048】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、CXCR4に結合する化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式(I)で示される化合物およびその薬学的に許容される塩がCXCR4の作用を調節すること、ならびにその化合物が各種疾患の予防および／または治療剤として有用であることを見出すことができた。

## 【0049】

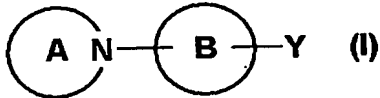
## 【発明の開示】

本発明は、

## 1. 一般式 (I)

【0050】

【化19】



【0051】

(式中、環Aは置換基を有していてもよい含窒素複素環を表わし、環Bは置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を表わし、Yは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい水酸基、または保護されていてもよいメルカプト基を表わす。) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有してなる医薬組成物、

2. CXCR4 調節剤である前記1記載の医薬組成物、

3. CXCR4 調節剤がCXCR4 拮抗剤である前記2記載の医薬組成物、

4. ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤である前記3記載の医薬組成物、

5. 後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤である前記4記載の医薬組成物、

6. 逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、CCR2 拮抗剤、CCR3 拮抗剤、CCR4 拮抗剤、CCR5 拮抗剤、フュージョン阻害剤、HIV-1 の表面抗原に対する抗体、およびHIV-1 のワクチンから選択される1種または2種以上の剤とを組み合わせるヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤である前記4記載の医薬組成物、

7. 逆転写酵素阻害剤が、ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、スタブジン、ラミブジン、アバカビル、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン、PMPA、ネビラピン、デラビルジン、エファビレンツ、およびカプラヴィリンから選択される1種または2種以上である前記6記載の医薬組成

物、

8. プロテアーゼ阻害剤が、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、アンプリナビル、ロピナビル、およびティプラナビルから選択される 1 種または 2 種以上である前記 6 記載の医薬組成物、

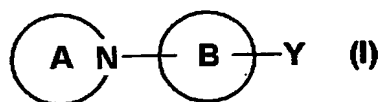
9. 再生医療用剤である前記 1 記載の医薬組成物、

10. 再生医療用剤が移植医療用剤である前記 9 記載の医薬組成物、

11. 一般式 (I)

【0052】

【化20】



【0053】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、

12. 環Aが置換基を有していてもよい5-10員含窒素複素環である前記11記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

13. 環Bが置換基を有していてもよい含窒素複素環である前記11記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

14. Yが

【0054】

【化21】



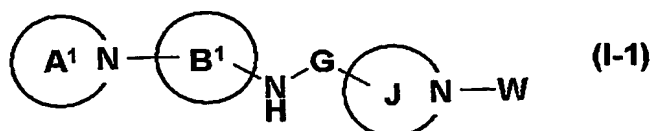
【0055】

(式中、Gは結合手または主鎖の原子数1-3のスペーサーを表わし、環Jは置換基を有していてもよい4-7員含窒素複素環を表わし、Wは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、または置換基を有していてもよい複素環基を表わす。) である前記11記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

15. 一般式 (I-1)

【0056】

【化22】



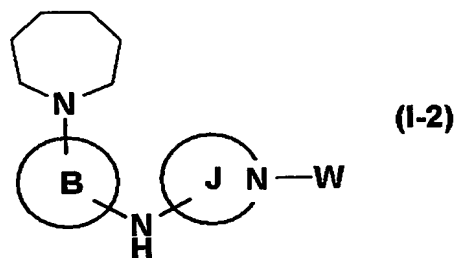
【0057】

(式中、環A<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい5-10員含窒素飽和複素環または置換基を有していてもよい1個の二重結合を含有する5-10員含窒素複素環を表わし、環B<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい6-11員含窒素単環、または二環式複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記11記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

16. 一般式 (I-2)

【0058】

【化23】



【0059】

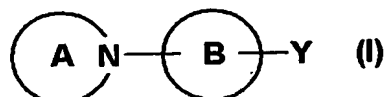
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)である前記11記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、

17. 前記11記載の化合物またはその薬学的に許容される塩のプロドラッグ、

18. 一般式 (I)

【0060】

【化24】



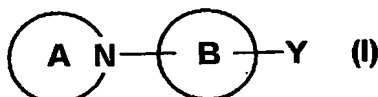
【0061】

(式中、すべての記号は前記 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における CXCR4 を拮抗する方法、

19. CXCR4 拮抗剤を製造するための、一般式 (I)

【0062】

【化25】



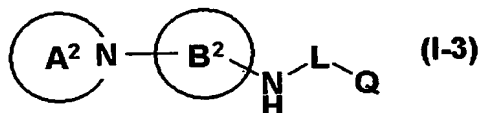
【0063】

(式中、すべての記号は前記 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用、

20. 一般式 (I-3)

【0064】

【化26】



【0065】

(式中、環 A<sup>2</sup> は少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1～3 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有してもよい、4～15 員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

環 B<sup>2</sup> は少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1～3 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 5～15 員の単環、二環または三環式複素環を表わし、

L は (1) 単結合、(2) C<sup>1</sup>～8 アルキレン、C<sup>2</sup>～8 アルケニレンもしくは C<sup>2</sup>～8 アルキニレン (該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンはそれぞれ 1～5 個の R<sup>10</sup> によって置換されてもよい。) または (3) R<sup>3</sup> によって置換されてもよい C<sup>3</sup>～8 炭素環を表わし、

Q は (1) NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> (基中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して、(i) 水素原

子、(ii) 1～5個の $R^{10}$ によって置換されてもよい $C^{1-15}$ アルキル、 $C^{2-15}$ アルケニルもしくは $C^{2-15}$ アルキニルまたは(iii) 1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい $C^{3-8}$ 炭素環または(iv) 1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環を表わす。) または(2) 環C (環Cは少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環を表わし、環Cは1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい。) を表わし、複数の $R^3$ はそれぞれ独立して、(1)  $C^{1-15}$ アルキル、 $C^{2-15}$ アルケニルまたは $C^{2-15}$ アルキニル (該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個の $R^{10}$ によって置換されてもよい。)、(2) オキソまたは(3)  $R^{10}$ を表わし、複数の $R^{10}$ はそれぞれ独立して、(1)  $OR^{11}$ 、(2)  $OCOR^{12}$ 、(3)  $OCOOR^{13}$ 、(4)  $NR^{14}R^{15}$ 、(5)  $NR^{16}COR^{12}$ 、(6)  $NR^{16}CONR^{14}R^{15}$ 、(7)  $NR^{16}COOR^{13}$ 、(8)  $COOR^{13}$ 、(9)  $COR^{12}$  (10)  $CONR^{14}R^{15}$ 、(11)  $SO_2R^{12}$ 、(12)  $SOR^{22}$ 、(13)  $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、(14)  $NR^{16}SO_2R^{12}$ 、(15)  $B(OH)_2$ 、(16)  $SR^{11}$ 、(17) ハロゲン原子、(18) ニトロ、(19) シアノまたは(20) 環D (上記の基中、 $R^{11}$ は(i) 水素原子、(ii)  $C^{1-15}$ アルキル、 $C^{2-15}$ アルケニルもしくは $C^{2-15}$ アルキニル (該アルキル、アルケニル、アルキニルは1～5個のハロゲン原子、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $OR^{21}$ 、 $SR^{21}$ 、 $COOR^{13}$ または環Dによって置換されてもよい。) または(iii) 環Dを表わし、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して、(i) 水素原子、(ii) 環Dによって置換されてもよい $C^{1-15}$ アルキル、 $C^{2-15}$ アルケニルもしくは $C^{2-15}$ アルキニルまたは(iii) 環Dを表わし、環Dは $C^{3-15}$ 単環、二環もしくは三環式炭素環または1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、環Dは以下の(1)～(22)から選択される1～5個の基によって置換されてもよい; (1)  $C^{1-15}$ アルキル、 $C^{2-15}$ アルケニルもしくは $C^{2-15}$

5 アルキニル (該アルキル、アルケニルおよびアルキニルは1~5個の $OR^{21}$ 、 $OCOR^{22}$ 、 $OCOOR^{23}$ 、 $NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}COR^{22}$ 、 $NR^{26}CONR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}COOR^{23}$ 、 $COOR^{23}$ 、 $COR^{22}$ 、 $CONR^{24}R^{25}$ 、 $SO_2R^{22}$ 、 $SOR^{22}$ 、 $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{26}SO_2R^{22}$ 、 $B(OH)_2$ 、 $SR^{21}$ 、ハロゲン原子、ニトロまたはシアノによって置換されてもよい。)、(2) オキソ、(3)  $OR^{21}$ 、(4)  $OCOR^{22}$ 、(5)  $OCOOR^{23}$ 、(6)  $NR^{24}R^{25}$ 、(7)  $NR^{26}COR^{22}$ 、(8)  $NR^{26}CONR^{24}R^{25}$ 、(9)  $NR^{26}COOR^{23}$ 、(10)  $COOR^{23}$ 、(11)  $COR^{22}$ 、(12)  $CONR^{24}R^{25}$ 、(13)  $SO_2R^{22}$ 、(14)  $SOR^{22}$ 、(15)  $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、(16)  $NR^{26}SO_2R^{22}$ 、(17)  $B(OH)_2$ 、(18)  $SR^{21}$ 、(19) ハロゲン原子、(20) ニトロ、(21) シアノまたは(22) 環E (上記の基中、 $R^{21}$ は(i) 水素原子、(ii)  $COR^{22}$ 、 $NR^{24}R^{25}$ もしくは環Eによって置換されてもよい $C_1\sim C_{15}$ アルキル、 $C_2\sim C_{15}$ アルケニルもしくは $C_2\sim C_{15}$ アルキニルまたは(iii) 環Eを表わし、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$ および $R^{26}$ はそれぞれ独立して、(i) 水素原子、(ii) 環Eによって置換されてもよい $C_1\sim C_{15}$ アルキル、 $C_2\sim C_{15}$ アルケニルもしくは $C_2\sim C_{15}$ アルキニルまたは(iii) 環Eを表わし、環Eは $C_3\sim C_{15}$ 単環、二環式もしくは三環式炭素環または1~4個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5~15員の単環、二環もしくは三環式複素環を表わし、環Eは1~5個の(i) フェニルによって置換されてもよい $C_1\sim C_{15}$ アルキル、(ii) ハロゲン原子、(iii) フェニル、(iv)  $C_1\sim C_{15}$ アルコキシ、(v) 水酸基、(vi) アミノ基、(vii) モノ( $C_1\sim C_8$ アルキル)アミノ基または(viii) ジ( $C_1\sim C_8$ アルキル)アミノ基によって置換されてもよい。)を表わし、環Aは1~5個の $R^a$ によって置換されてもよく、環Bは1~5個の $R^b$ によって置換されてもよく、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ独立して $R^3$ に示される基と同じ基を表わす。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする $CXCR_4$ 調節剤、

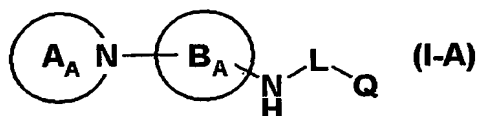


21. CXCR4 調節剤が CXCR4 拮抗剤である前記 20 記載の剤、

22. 一般式 (I-A)

【0066】

【化 27】



【0067】

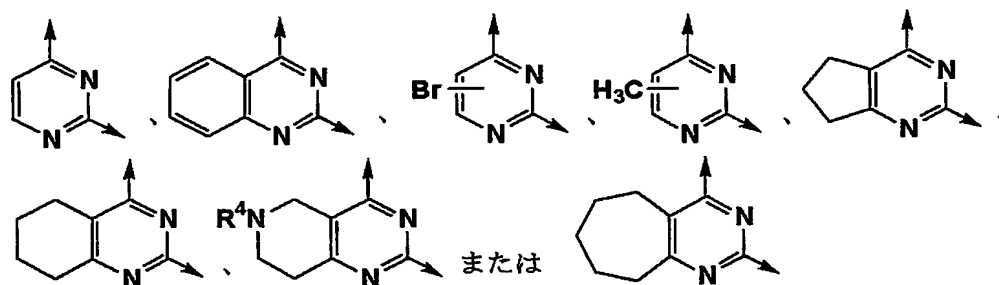
(式中、環  $A_A$  は少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1～3 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含有してもよい、4～15 員の飽和または 1 個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環を表わし、

環  $B_A$  は  $B_A^1$  または  $B_A^2$  を表わし、

$B_A^1$  は

【0068】

【化 28】



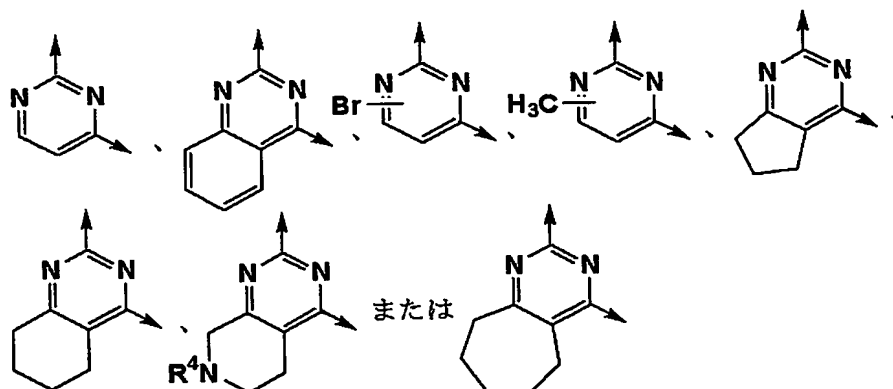
【0069】

を表わし、

$B_A^2$  は

【0070】

## 【化 29】



## 【0071】

(基中、 $R^4$  は(i) 水素原子、(ii) 1～5個の $R^{10}$ によって置換されてもよい $C1\sim15$ アルキル、 $C2\sim15$ アルケニルもしくは $C2\sim15$ アルキニルまたは(iii) 1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい $C3\sim8$ 炭素環、(iv) 1～5個の $R^3$ によって置換されてもよい、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の複素環、(v)  $CO R^5$  (基中、 $R^5$  は $C1\sim15$ アルキル、 $C2\sim15$ アルケニル、 $C2\sim15$ アルキニルまたはフェニルを表わす。)) または(vi)  $COOR^6$  (基中、 $R^6$  は $C1\sim15$ アルキル、 $C2\sim15$ アルケニル、 $C2\sim15$ アルキニルまたはフェニルを表わす。)) を表わし、上向きの矢印は環 $A_A$ との結合部位を表わし、右下向きの矢印は $L$ と結合した窒素原子との結合部位を表わす。)) を表わし、

環 $A_A$ は1～5個の $R^a$ によって置換されてもよく、環 $B_B$ は1～5個の $R^b$ によって置換されてもよく、 $R^a$ および $R^b$ はそれぞれ独立して $R^3$ に示される基と同じ基を表わし、その他の記号は前記20と同じ意味を表わす；

ただし、以下の化合物を除く：(1)  $N-[4-(4\text{-モルホリニル})-2\text{-キナゾリニル}]-1,2\text{-エタンジアミン}\cdot\text{二塩酸塩}$ 、(2)  $N,N\text{-ジメチル}-N'-[2-(4\text{-フェニル}-1\text{-ピペリジニル})-4\text{-ピリミジニル}]-1,2\text{-エチレンジアミン}$ 、(3)  $N-[(3,4\text{-ジヒドロ}-2H\text{-}1\text{-ベンゾピラン}-2\text{-イル})\text{メチル}]-N'-[2-(1\text{-ピペリジニル})-4\text{-ピリミジニル}]-1,3\text{-プロパンジアミン}$ 、(4)  $N-[(3,4\text{-ジヒドロ}-2H\text{-}1\text{-ベンゾピラン}-2\text{-イル})\text{メチル}]-N'-[2-(1\text{-ピペリジニル})-$

4-ピリミジニル] - 1, 3-プロパンジアミン・シュウ酸塩、(5) N, N-ジエチル-N' - [2 - (1-ピロリジニル) - 4-キナゾリニル] - 1, 2-エタンジアミンおよび(6) N, N-ジエチル-N' - [2 - (1-ピロリジニル) - 4-キナゾリニル] - 1, 2-エタンジアミン・二塩酸塩。)

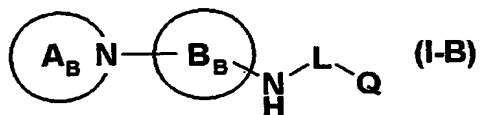
で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、

23. 前記22に記載の一般式(I-A)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするCXC R4調節剤、

24. 一般式(I-B)

【0072】

【化30】



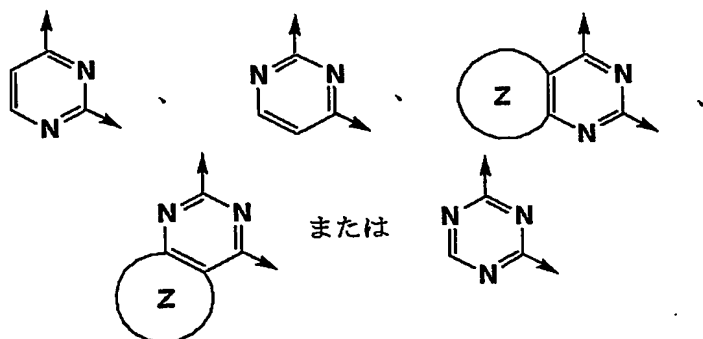
【0073】

(式中、環A<sub>B</sub>は少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、7～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環を表わし、

環B<sub>B</sub>は

【0074】

【化31】



【0075】

(基中、環ZはC5～10単環もしくは二環式炭素環または1～2個の窒素原子

、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～10員の単環もしくは二環式複素環を表わし、上向きの矢印は環A<sub>B</sub>との結合部位を表わし、右下向きの矢印はLと結合した窒素原子との結合部位を表わす。)を表わし、

環A<sub>B</sub>は1～5個のR<sup>a</sup>によって置換されてもよく、環B<sub>B</sub>は1～5個のR<sup>b</sup>によって置換されてもよく、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立してR<sup>3</sup>に示される基と同じ基を表わし、その他の記号は前記20と同じ意味を表わす；

ただし、以下の化合物を除く；(1) N-[4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1, 4-ブタンジアミン・二塩酸塩、(2) 7-[4-[4, 6-ビス(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]アミノ-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル]-3-フェニル-2H-1-ベンゾピラン-2-オン、(3) 4-エトキシ-6-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、(4) 4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-6-メチル-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、(5) 4-クロロ-6-(ヘキサヒドロ-1H)-アゼピン-1-イル)-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミン、(6) 4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)-6-メトキシ-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]-1, 3, 5-トリアジン-2-アミンおよび(7) N-[4-(ヘキサヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル]-1, 4-ブタンジアミン。)

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩、

25. 前記24に記載の一般式(I-B)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分とするCXC<sub>4</sub>R<sub>4</sub>調節剤、

26. CXC<sub>4</sub>R<sub>4</sub>調節作用が炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、HIV感染もしくはそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患または癌疾患の治療および／または予防である、前記20記載の調節剤、

27. CXCR4 調節作用が再生医療用剤としての使用である、前記 20 記載の調節剤、

28. CXCR4 調節作用が HIV 感染またはそれに随伴する疾患の予防および／または治療である、前記 20 記載の調節剤に関する。

#### 【0076】

環 A で示される「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」とは、一般式 (I) の環 A において表示されている窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる 1～6 個のヘテロ原子を含んでいてもよい単環、二環または三環式複素環を表わす。「含窒素複素環」としては、例えば「3-15 員含窒素不飽和単環、二環または三環式複素環」、「3-15 員含窒素飽和単環、二環または三環式複素環」等が挙げられる。

#### 【0077】

「3-15 員含窒素不飽和単環、二環または三環式複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノ

リン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ヘキサヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾニン、ヘキサヒドロジアゾシン、ヘキサヒドロジアゾニン、オクタヒドロアゼシン、オクタヒドロジアゼシン等が挙げられる。また、「3-15員含窒素飽和単環、二環または三環式複素環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、アザウンデカン、アザドデカン、アザトリデカン、アザテトラデカン、アザペンタ

デカン、パーヒドロジアゾシン、パーヒドロジアゾニン、パーヒドロジアゼシン、ジアザウンデカン、ジアザドデカン、ジアザトリデカン、ジアザテトラデカン、ジアザペンタデカン、パーヒドロインドール、パーヒドロイソインドール、パーヒドロ $\beta$ -カルボリン、パーヒドロフェナジン、パーヒドロフェノチアジン、パーヒドロフェノキサジン、パーヒドロフェナントリジン、パーヒドロフェナントロリン、パーヒドロペリミジン、アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン、アザビシクロ [3. 3. 2] デカン、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、アザビシクロ [3. 3. 3] ウンデカン、アザビシクロ [4. 3. 3] ドデカン、アザビシクロ [4. 4. 3] トリデカン、アザビシクロ [4. 4. 4] テトラデカン等が挙げられる。

#### 【0078】

環Aで示される「含窒素複素環」として好ましくは、「5-10員含窒素複素環」が挙げられる。具体的には、例えば「5-10員含窒素不飽和複素環」として、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒ

ドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ヘキサヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾニン、ヘキサヒドロジアゾシン、ヘキサヒドロジアゾニン、オクタヒドロアゼシン、オクタヒドロジアゼシン等が挙げられる。また、「5-10員含窒素飽和複素環」として、例えばピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、パーヒドロジアゾシン、パーヒドロジアゾニン、パーヒドロジアゼシン、パーヒドロインドール、パーヒドロイソインドール、アザビシクロ[3.2.2]ノナン、アザビシクロ[3.3.2]デカン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン等が挙げられる。

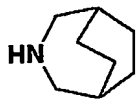
**【0079】**

さらに、環Aとして好ましくは、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、ピペリジン、

**【0080】**



## 【化32】



## 【0081】

等が挙げられる。

## 【0082】

環Aは1～5個の $R^a$  ( $R^a$ は $R^3$ と同じ意味を表わし、 $R^3$ は前記と同じ意味を表わす。)で置換されていてもよい。

## 【0083】

環Bで示される「置換基を有していてもよい同素環」における「同素環」としては、例えば「環状炭化水素」等が挙げられる。「環状炭化水素」における「環状炭化水素」としては、「不飽和環状炭化水素」または「飽和環状炭化水素」が挙げられる。「飽和環状炭化水素」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン等のシクロアルカン、さらに、例えばパーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、パーヒドロインデン、パーヒドロナフタレン、パーヒドロヘプタレン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、アダマントラン、ノルアダマントラン等の「3-15員飽和環状炭化水素」等が挙げられる。「不飽和環状炭化水素」としては、例えばシクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等のシクロアルケン、さらに、例えばベンゼン、ペンタレン、アズレン、インデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフテン、アセナフチレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オ

クター 2-エン等の「3-15員不飽和環状炭化水素」等が挙げられる。

#### 【0084】

環Bで示される「置換基を有していてもよい複素環」における「複素環」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～7個のヘテロ原子を含んでいてもよい単環、二環または三環式複素環を表わす。「複素環」としては、例えば「3-15員不飽和単環、二環または三環式複素環」、「3-15員飽和単環、二環または三環式複素環」等が挙げられる。

#### 【0085】

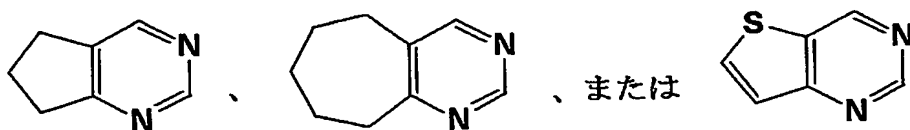
「3-15員不飽和単環、二環または三環式複素環」としては例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼ

ピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロ $\beta$ -カルボリン、テトラヒドロ $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[4', 3' : 4, 5] ピロロ[2, 3-b] ピリジン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4, 3-b] インドール、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[3', 4' : 4, 5] ピロロ[2, 3-b]

ピリジン、

【0086】

【化33】



【0087】

等が挙げられる。また、「3-15員飽和単環、二環または三環式複素環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、パーヒドロチエピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、パーヒドロベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロ-β-カルボリン、パーヒドロアクリジン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、

ジチアン等が挙げられる。

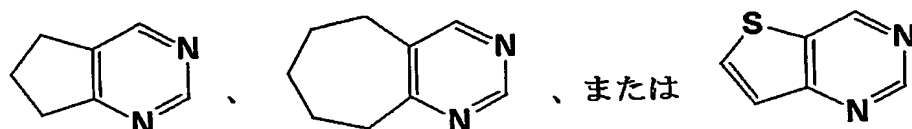
【0088】

環Bとして好ましくは、「置換基を有していてもよい含窒素複素環」が挙げられる。ここで「含窒素複素環」とは、少なくともひとつの窒素原子を含み、その他に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい単環、二環または三環式複素環を表わす。「含窒素複素環」としては、例えば「5-15員含窒素不飽和単環、二環または三環式複素環」、「5-15員含窒素飽和単環、二環または三環式複素環」等が挙げられる。「5-15員含窒素不飽和単環、二環または三環式複素環」としては例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒド

ロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、ジヒドロ $\beta$ -カルボリン、テトラヒドロ $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、

【0089】

【化34】



【0090】

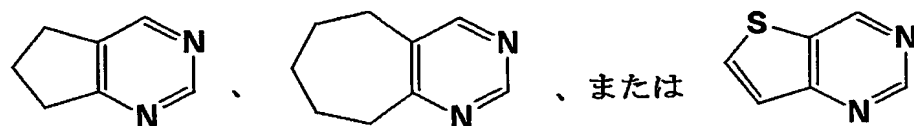
等が挙げられる。また、「5-15員含窒素飽和単環、二環または三環式複素環」としては、例えばピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、

テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロ $\beta$ -カルボリン、パーヒドロアクリジン等が挙げられる。「含窒素複素環」として好ましくは、「6-11員含窒素単環、または二環式複素環」等が挙げられる。「6-11員含窒素単環、または二環式複素環」としては、例えば「6-11員不飽和単環、または二環式複素環」、「6-11員飽和単環、または二環式複素環」等が挙げられる。「6-11員不飽和単環、または二環式複素環」としては例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、

インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、

【0091】

【化35】



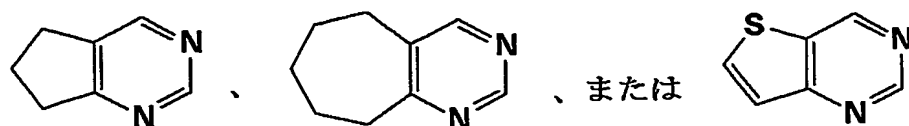
【0092】

等が挙げられる。また、「6-11員飽和単環、または二環式複素環」としては、例えばピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール等が挙げられる。環Bとしてさらに好ましくは、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリミジン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、

【0093】



## 【化36】



## 【0094】

等が挙げられる。

## 【0095】

環Bは1～5個のR<sup>b</sup> (R<sup>b</sup>はR<sup>3</sup>と同じ意味を表わし、R<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表わす。) で置換されていてもよい。

## 【0096】

Yで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等のC1-15アルキル基、例えばビニル、アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-オクテニル等のC2-10アルケニル基、例えばエチニル、2-プロピニル、3-ヘキシニル等のC2-10アルキニル基、例えば環状炭化水素基（ここで、「環状炭化水素」は、前記環Bで定義した「環状炭化水素」と同じ意味を表わす。）、例えばベンジル、フェニルエチル等のC7-16アラルキル基、例えばシクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、1-メチル-1-シクロヘキシルメチル等の(C3-8シクロアルキル) - (C1-4アルキル) 基等が挙げられる。

また、「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば(1)ニトロ、(2)水酸基、(3)オキソ、(4)チオキソ、(5)シアノ、(6)カルバモイル、(7)N-ブチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノカルボニル、N-シクロヘキシルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル等の炭素数1～8の炭化水素等で置換されたアミノカルボニル、(8)カルボキシ、(9)例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル等の炭素数1ないし4のアルコキシカルボニル

、(10)スルホ、(11)例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン、(12)例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、ベンジルオキシ等の炭素数1ないし8のアルコキシ、(13)例えばシクロヘキシルオキシ等の炭素数3ないし8のシクロアルコキシ、(14)フェノキシ、(15)例えばo-、m-またはp-クロロフェノキシ、o-、m-またはp-ブロモフェノキシ等のハロゲノフェノキシ、(16)例えばメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、t-ブチルチオ等の炭素数1ないし4の低級アルキルチオ、(17)フェニルチオ、(18)例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の炭素数1ないし4の低級アルキルスルフィニル、(19)例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル等の炭素数1ないし4の低級アルキルスルホニル、(20)アミノ、(21)例えばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ等の炭素数1ないし6の低級アシルアミノ、(22)例えばメチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、1-カルバモイル-2-シクロヘキシルエチルアミノ、N-ブチル-N-シクロヘキシルメチルアミノ、フェニルアミノ等の炭化水素基で置換された第1または第2アミノ（ここで、この「炭化水素基」は、前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わし、オキソ、アミノ、カルバモイル等で置換されていてもよい。）、(23)例えばホルミル、アセチル等の炭素数1ないし4の低級アシル、(24)ベンゾイル、(25)(a)例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素のハロゲン、(b)オキソ、ヒドロキシ等で置換されていてもよい、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ベンジル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル等の炭化水素基（ここで、この「炭化水素基」は前記の「炭化水素基」と同じ意味を表わす。）、(c)例えばo-、m-またはp-クロロフェノキシ、o-、m-またはp-ブロモフェノキシ等のハロゲノフェノキシ、および(d)オキソ等から選ばれた1ないし4個の置換基を有していてもよい、例えば2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-、4-または5-ピラゾリル、4-テトラヒドロピラニル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-

または5-イソオキサゾリル、2-、4-または5-イミダゾリル、1,2,3-または1,2,4-トリアゾリル、1Hまたは2H-テトラゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダニジル、キノリル、イソキノリル、インドリル等の炭素原子以外に酸素、硫黄、窒素等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5または6員複素環基、及び(26)例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル等の炭素数1ないし10のハロアルキル基、(27)ヒドロキシイミノ基、(28)例えばメチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ等のアルキルオキシイミノ基、(29)スルファモイル基、(30)例えばメチルアミノスルホニル等の炭化水素基で置換されたアミノスルホニル、(31)例えばジメチルアミノエチルアミノスルホニル、ジメチルアミノプロピルアミノスルホニル等のアミノ基で置換された炭化水素基によって置換されたアミノスルホニル、または(32)例えばメチルスルホニルアミノ等の炭化水素基で置換されたスルホニルアミノ等が挙げられる。「置換基を有していてもよい炭化水素基」は、前記(1)から(32)から選ばれた1ないし5個の置換基を有していてもよいほか、「炭化水素基」がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはアラルキル基である場合は例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の炭素数1ないし4の低級アルキルを置換基として1~4個有していてもよい。また、置換基の数が2以上の場合、それぞれの置換基は同一または異なってもよい。

#### 【0097】

Yで示される「置換基を有していてもよい複素環」における「複素環」は、前記環Bで定義した「複素環」と同じ意味を表わす。また、Yで示される「複素環」は1~5個の $R^3$  ( $R^3$ は前記と同じ意味を表わす。)で置換されていてもよい。

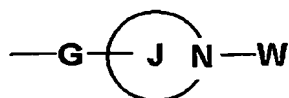
#### 【0098】

Yで示される「保護されていてもよいアミノ基」におけるアミノ基の保護基としては、例えば(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2) $NR^1R^2$  (ここで $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同じ意味を表わす。)、(3)1~5個の $R^3$ で置換されていてもよい環C (ここで環Cおよび $R^3$ は前記と同じ意味を表わす。)

、(4)

【0099】

【化37】



【0100】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)等が挙げられる。Yで示される「保護されていてもよいアミノ基」における「保護基」としての「置換基を有していてもよい炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。

【0101】

Yで示される「保護されていてもよい水酸基」または「保護されていてもよいメルカプト基」における「保護基」は、「保護されていてもよいアミノ基」における「保護基」と同じ意味を表わす。

【0102】

Yとして好ましくは、保護されていてもよいアミノ基等が挙げられる。さらに好ましくは、

【0103】

【化38】



【0104】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)が挙げられる。

【0105】

Gで示される「主鎖の原子数1-3のスペーサー」とは、主鎖の原子が1-3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1-3のスペーサー」としては、例えば、1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基(—CH<sub>2</sub>—)、置換基を有していてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO<sub>2</sub>—から選ばれる1-3個からなる2価基等が挙げられる。

。ここで、メチレン基の置換基およびイミノ基の置換基としては、前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同じ意味を表わす。具体的には、例えば、 $-CR^{101}R^{102}-$ 、 $-NR^{103}-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{103}CO-$ 、 $-CONR^{103}-$ 、 $-NR^{103}COCR^{101}R^{102}-$ 、 $-CONR^{103}CR^{101}R^{102}-$ （式中、 $R^{101} \sim R^{103}$ は前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。

#### 【0106】

Gとして好ましくは、結合手、または主鎖の原子数1のスペーサー等が挙げられる。Gとしてさらに好ましくは、結合手またはメチレン等が挙げられる。

#### 【0107】

環Jで示される「置換基を有していてもよい4-7員含窒素複素環」における「含窒素複素環」とは、一般式(I)の環Jにおいて表示されている窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよい単環式複素環を表わす。「4-7員含窒素複素環」としては、例えば「4-7員含窒素不飽和単環式複素環」、「4-7員含窒素飽和単環式複素環」が挙げられる。

#### 【0108】

「4-7員含窒素不飽和単環式複素環」としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テトラゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチ

アゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン等が挙げられる。また、「4-7員含窒素飽和単環式複素環」として、例えばアゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

#### 【0109】

環Jとして好ましくは、4-7員含窒素飽和単環式複素環が挙げられる。環Jとしてさらに好ましくは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、パーヒドロアゼピン等が挙げられる。

#### 【0110】

環Jは1-5個のR<sup>3</sup>（R<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表わす。）で置換されていてもよい。

#### 【0111】

Wで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」はYで定義した「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同じ意味を表わす。

#### 【0112】

Wで示される「置換基を有していてもよい複素環基」は環Bで定義した「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。

#### 【0113】

Wとして好ましくは水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-8</sub>炭化水素基等が挙げられる。ここで「炭化水素基」は前記と同じ意味を表わす。Wとし

てさらに好ましくは、水素原子、メチル、イソブチル、2-エチルブチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシル、ベンジル、テトラヒドロピラン-4-イル等が好ましい。

#### 【0114】

環A<sup>1</sup>で示される「置換基を有していてもよい5-10員含窒素飽和複素環または1個の二重結合を含有する5-10員含窒素複素環」とは、一般式(I-1)の環A<sup>1</sup>において表示されている窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1-3個のヘテロ原子を含んでいてもよい完全飽和または1個の二重結合を有する単環、または二環複素環を表わす。「5-10員含窒素飽和複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、テトラヒドロフラザン、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、パーヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、パーヒドロジアゾシン、パーヒドロジアゾニン、パーヒドロジアゼシン、パーヒドロインドール、パーヒドロイソインドール、アザビシクロ[3.2.2]ノナン、アザビシクロ[3.3.2]デカン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン等が挙げられる。「1個の二重結合を含有する5-10員含窒素複素環」としては、例えば、ピロリン、イミダゾリン、トリアゾリン、テ

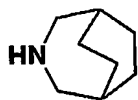
ラゾリン、ピラゾリン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、ヘキサヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾニン、ヘキサヒドロジアゾシン、ヘキサヒドロジアゾニン、オクタヒドロアゼシン、オクタヒドロジアゼシン等が挙げられる。

## 【0115】

環A<sup>1</sup>として好ましくは5-10員含窒素飽和複素環等が挙げられる。さらに好ましくは、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、ピペリジン、

## 【0116】

## 【化39】



## 【0117】

等が挙げられる。

## 【0118】

環A<sup>1</sup>は1~5個のR<sup>a</sup> (R<sup>a</sup>はR<sup>3</sup>と同じ意味を表わし、R<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表わす。)で置換されていてもよい。

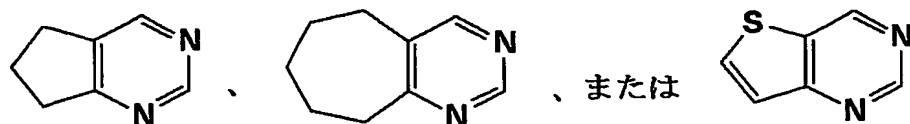
## 【0119】

環B<sup>1</sup>で示される「6-11員含窒素単環、または二環式複素環」とは、前記と同じ意味を表わす。環B<sup>1</sup>として好ましくは、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリミジン、キナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、

## 【0120】



## 【化 40】



## 【0121】

等が挙げられる。

## 【0122】

環B<sup>1</sup>は1～5個のR<sup>b</sup>（R<sup>b</sup>はR<sup>3</sup>と同じ意味を表わし、R<sup>3</sup>は前記と同じ意味を表わす。）で置換されていてもよい。

## 【0123】

本発明の一般式（I-3）中、環A<sup>2</sup>によって表わされる少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の単環、二環または三環式複素環としては、少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の単環、二環または三環式複素環アリールまたはその一部または全部が飽和したものを表わす。

## 【0124】

少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の単環、二環または三環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β-カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジンなどが挙げられる。

## 【0125】

少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の単環、二環または三環式複素環アリールの一部または全部が飽和したものとしては、例え

ば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、

ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ヘキサヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾニン、ヘキサヒドロジアゾシン、ヘキサヒドロジアゾニン、オクタヒドロアゼシン、オクタヒドロジアゼシン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、アザウンデカン、アザドデカン、アザトリデカン、アザテトラデカン、アザペンタデカン、パーヒドロジアゾシン、パーヒドロジアゾニン、パーヒドロジアゼシン、ジアザウンデカン、ジアザドデカン、ジアザトリデカン、ジアザテトラデカン、ジアザペンタデカン、パーヒドロインドール、パーヒドロイソインドール、パーヒドロ $\beta$ -カルボリン、パーヒドロフェナジン、パーヒドロフェノチアジン、パーヒドロフェノキサジン、パーヒドロフェナントリジン、パーヒドロフェナントロリン、パーヒドロペリミジン等が挙げられる。

#### 【0126】

本発明の一般式 (I-3) 中、環 B<sup>2</sup> によって表わされる少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1~3 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 5~15 員の単環、二環または三環式複素環としては、少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1~3 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 5~15 員の単環、二環または三環式複素環アリールまたはその一部もしくは全部が飽和したものを表わす。

#### 【0127】

少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1~3 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 5~15 員の単環、二環または三環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、ト

リアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジンなどが挙げられる。

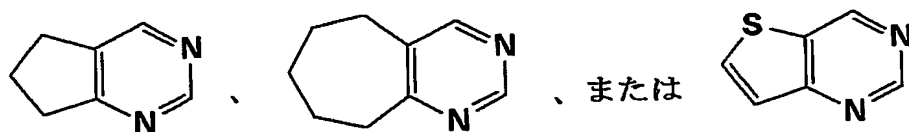
#### 【0128】

少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい5～15員の単環、二環または三環式複素環アリアルのうち一部または全部が飽和したものとしては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロトリアジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジ

アゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロ- $\beta$ -カルボリン、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン、パーヒドロ- $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [4', 3' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピリド [4, 3-b] インドール、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [3', 4' : 4, 5] ピロロ [2, 3-b] ピリジン、

【0129】

【化41】



【0130】

などが挙げられる。さらに、環B<sub>B</sub>には、環Zと縮合した6員含窒素複素環等も含まれる。

【0131】

本発明の一般式(I-A)中、環A<sub>A</sub>によって表わされる少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、4～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環としては、例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール(オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール(イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール(チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール(イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール(オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール(チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジア

ジン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、ヘキサヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾニン、ヘキサヒドロジアゾシン、ヘキサヒドロジアゾニン、オクタヒドロアゼシン、オクタヒドロジアゼシン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、アザウンデカン、アザドデカン、アザトリデカン、アザテトラデカン、アザペンタデカン、パーヒドロジアゾシン、パーヒドロジアゾニン、パーヒドロジアゼシン、ジアザウンデカン、ジアザドデカン、ジアザトリデカン、ジアザテトラデカン、ジアザペンタデカン、パーヒドロインドール、パーヒドロイソインドール、パーヒドロ $\beta$ -カルボリン、パーヒドロフェナジン、パーヒドロフェノチアジン、パーヒドロフェノキサジン、パーヒドロフェナントリジン、パーヒドロフェナントロリン、パーヒドロペリミジン等が挙げられる。

### 【0132】

本発明の一般式(I-B)中、環A<sub>B</sub>によって表わされる少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1~3個の窒素原子、1~2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有してもよい、7~15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環としては、例えば、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゾシン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、パーヒドロインダゾール、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロフタラジン、パーヒドロナフチリジン、パーヒドロキノキサリン、パーヒドロキナゾリン、パーヒドロシンノリン、パーヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、パーヒド

ロカルバゾール、パーヒドロアクリジン、ヘキサヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾニン、ヘキサヒドロジアゾシン、ヘキサヒドロジアゾニン、オクタヒドロアゼシン、オクタヒドロジアゼシン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、アザウンデカン、アザドデカン、アザトリデカン、アザテトラデカン、アザペンタデカン、パーヒドロジアゾシン、パーヒドロジアゾニン、パーヒドロジアゼシン、ジアザウンデカン、ジアザドデカン、ジアザトリデカン、ジアザテトラデカン、ジアザペンタデカン、パーヒドロインドール、パーヒドロイソインドール、パーヒドロ- $\beta$ -カルボリン、パーヒドロフェナジン、パーヒドロフェノチアジン、パーヒドロフェノキサジン、パーヒドロフェナントリジン、パーヒドロフェナントロリン、パーヒドロペリミジン等が挙げられる。

#### 【0133】

なお上記の一般式(I-3)中の $A^2$ 、一般式(I-A)中の $A_A$ 、一般式(I-B)中の $A_B$ によって表わされる二環式複素環には、架橋した二環式複素環も含まれる。架橋した二環式複素環としては、例えば、アザビシクロ[3.2.2]ノナン、アザビシクロ[3.3.2]デカン、アザビシクロ[2.2.2]オクタン、アザビシクロ[3.3.3]ウンデカン、アザビシクロ[4.3.3]ドデカン、アザビシクロ[4.4.3]トリデカン、アザビシクロ[4.4.4]テトラデカンなどが挙げられる。架橋した二環式複素環は、1個の二重結合を有してもよい。

#### 【0134】

本発明中、一般式(I-B)中、環 $B_B$ は、環Zと縮合してもよいピリミジン環または1,3,5-トリアジン環である。

#### 【0135】

本発明中、環Zによって表わされるC5~10単環もしくは二環式炭素環としては、例えば、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロノネン、シクロデセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、アズレン、インデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレンなどが挙げられる。



## 【0136】

本発明の環Zによって表わされる1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい単環または二環式複素環とは、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい単環または二環式複素環アリールまたはその一部が飽和されたものを表わす。

## 【0137】

1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい単環または二環式複素環アリールとは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール環などが挙げられる。

## 【0138】

1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい単環または二環式複素環アリールの一部が飽和されたものとは、例えば、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチ

アゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアンなどが挙げられる。

#### 【0139】

本発明中、Lによって表わされるC1～8アルキレンとは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレンまたはその異性体を表わす。

#### 【0140】

本発明中、Lによって表わされるC2～8アルケニレンとは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレンまたはその異性体のうち1～2個の二重結合を有するものを表わす。例えば、エテン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ヘキサジエニレン、ヘプタジエニレン、オクタジエニレンまたはその異性体が挙げられる。

#### 【0141】

本発明中、Lによって表わされるC<sub>2</sub>～8アルキニレンとは、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレンまたはその異性体のうち1個の三重結合を有するものを表わす。例えば、エチン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレンまたはその異性体が挙げられる。

#### 【0142】

本発明中、L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>によって表わされるC<sub>3</sub>～8炭素環とは、C<sub>3</sub>～8単環式または架橋した二環式炭素環を表わし、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタンなどを表わす。

#### 【0143】

本発明中、C<sub>1</sub>～15アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルまたはその異性体を表わす。

#### 【0144】

本発明中、C<sub>2</sub>～15アルケニルとは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニルまたはその異性体を表わす。

#### 【0145】

本発明中、C<sub>2</sub>～15アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニルまたはその異性体を表わす。

#### 【0146】

本発明中、環Cによって表わされる少なくとも1個の窒素原子を含有し、さら

に1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環とは、少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環アリールまたはその一部または全部が飽和したものを表わす。

#### 【0147】

少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環アリールとは、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、キサンテン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジンなどを表わす。

#### 【0148】

少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の複素環アリールの一部または全部が飽和したものとしては、例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒド

ロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベ

ンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ヘキサヒドロアゾシン、ヘキサヒドロアゾニン、ヘキサヒドロジアゾシン、ヘキサヒドロジアゾニン、オクタヒドロアゼシン、オクタヒドロジアゼシン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、アザウンデカン、アザドデカン、アザトリデカン、アザテトラデカン、アザペンタデカン、パーヒドロジアゾシン、パーヒドロジアゾニン、パーヒドロジアゼシン、ジアザウンデカン、ジアザドデカン、ジアザトリデカン、ジアザテトラデカン、ジアザペンタデカン、パーヒドロインドール、パーヒドロイソインドール、パーヒドロ $\beta$ -カルボリン、パーヒドロフェナジン、パーヒドロフェノチアジン、パーヒドロフェノキサジン、パーヒドロフェナントリジン、パーヒドロフェナントロリン、パーヒドロペリミジン環などが挙げられる。

#### 【0149】

本発明中、環D、環Eおよび環Fによって表わされる1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環とは、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環アリールまたはその一部または全部が飽和したものを表わす。1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環アリールとしては例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、

プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジンなどを表わす。

### 【0150】

1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～15員の単環、二環もしくは三環式複素環アリアルの一部または全部が飽和したものとしては例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール

ル (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシノリン、テトラヒドロシノリン、パーヒドロシノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン環などが挙げられる。

#### 【0151】

本発明中、環Dおよび環Eによって表わされるC3～15炭素環には、C3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、その一部または全部が飽和された炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン



、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環などが挙げられる。

#### 【0152】

本発明中、環Eの置換基であるC1～15アルコキシとは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシおよびその異性体が挙げられる。

#### 【0153】

本発明中、環Eの置換基であるモノ(C1～8アルキル)アミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、ヘプチルアミノ、オクチルアミノおよびその異性体が挙げられる。

#### 【0154】

本発明中、環Eの置換基であるジ(C1～8アルキル)アミノ基とは、同一または異なる2個のC1～8アルキルによって置換されたアミノ基を表わし、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジヘプチルアミノ、ジオクチルアミノ、エチルメチルアミノ、エチルプロピルアミノ、メチルプロピルアミノ、およびその異性体などが挙げられる。

## 【0155】

本発明中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表わす。

## 【0156】

本発明中、CXCR4調節剤には、当然のことではあるが、アゴニストおよびアンタゴニストが含まれる。アゴニストにはフルアゴニスト、パーシャルアゴニスト、インパースアゴニストが含まれ、アンタゴニストには、フルアンタゴニスト、パーシャルアンタゴニストが含まれる。

## 【0157】

また本発明中、CXCR4調節剤としては、単独で、またはCXCR4のリガンド（例えば、SDF-1、gp120など）もしくはHIVと協奏してCXCR4に親和性を有する化合物なら何でもよく、それがアゴニスト、アンタゴニストいずれの作用を有してもよい。

## 【0158】

すなわち、本明細書中でCXCR4調節剤とは、CXCR4と内因性リガンド（例えば、SDF-1等）やHIVの結合を阻害することができる化合物であれば何でもよい。したがって、アゴニストでもアンタゴニストでもよく、好ましくはアンタゴニストである。

## 【0159】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルコキシおよびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在などによる異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

## 【0160】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

## 【0161】

## 【化 4 2】

## 【0 1 6 2】

は紙面の向こう側（すなわち  $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、

## 【0 1 6 3】

## 【化 4 3】

## 【0 1 6 4】

は紙面の手前側（すなわち  $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、

## 【0 1 6 5】

## 【化 4 4】

## 【0 1 6 6】

は  $\alpha$ -、 $\beta$ -またはそれらの混合物であることを表わし、

## 【0 1 6 7】

## 【化 4 5】

## 【0 1 6 8】

は、 $\alpha$ -配置と  $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

## 【0 1 6 9】

本発明化合物は、公知の方法で薬学的に許容される塩に変換される。

## 【0 1 7 0】

薬学的に許容される塩は、水溶性のものが好ましい。

## 【0 1 7 1】

本発明化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウムなど）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウムなど）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩など）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピ

ペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミンなどの塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩など）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩など）など）が挙げられる。

#### 【0172】

本発明化合物の薬学的に許容される塩には、それらの溶媒和物も含まれる。

#### 【0173】

溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノールなど）などの溶媒和物が挙げられる。

#### 【0174】

また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式（I）で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式（I）で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、一般式（I）で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；一般式（I）で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、一般式（I）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；一般式（I）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミ

ド化された化合物（例、一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

#### 【0175】

一般式（I-3）で示される本発明化合物のうち、環A<sup>2</sup>としては、少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい4～15員の単環、二環または三環式複素環であればいずれも好ましい。より好ましくは5～10員の単環または二環式複素環等である。具体的にはピロリジン、ピペリジン、モルホリン、テトラヒドロピリジン、パーヒドロキノリン、パーヒドロイソキノリン、パーヒドロジアゼピン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン、2-アザビシクロ[3.2.2]ノナン、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン、1-アザビシクロ[2.2.2]オクタンおよび2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン等が好ましく、最も好ましくは、ピペリジンおよびパーヒドロアゼピン等である。

#### 【0176】

本発明中、R<sup>a</sup>はいずれも好ましいが、より好ましくは、環Dによって置換されてもよいC<sub>1</sub>～4アルキル、OR<sup>11</sup>、OCOR<sup>12</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、NR<sup>16</sup>COR<sup>12</sup>、NR<sup>16</sup>CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、COOR<sup>13</sup>、COR<sup>12</sup>、CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>および環D等である。より好ましくは、C<sub>1</sub>～4アルキル、フェニル、ベンジル、アセチル、ベンジルオキシカルボニル、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、カルバモイル、ピペリジニルおよびシクロヘキシル等である。

#### 【0177】

一般式 (I-3) で示される本発明化合物のうち、環 B<sup>2</sup> としては、少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1~3 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有してもよい 5~15 員の単環、二環または三環式複素環であればいずれも好ましい。より好ましくは、環 Z と縮合してもよい 6 員の 1~3 個の窒素原子を含有する複素環等である。

## 【0178】

上記した 6 員の複素環としては、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、トリアジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロトリアジンなどが好ましい。

## 【0179】

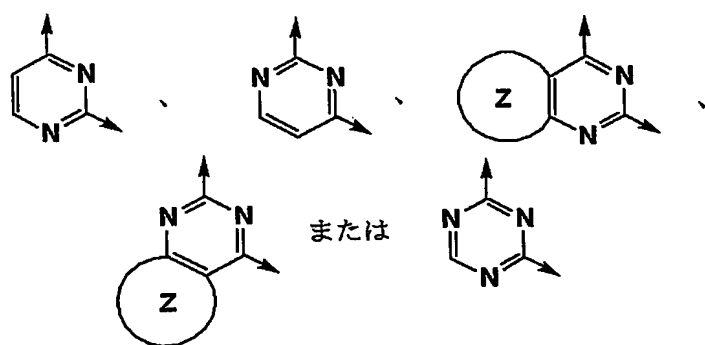
本発明中、環 Z として好ましくは、C 5~7 の単環式炭素環または 5~7 員の単環式複素環等である。

## 【0180】

本発明中、環 B<sup>2</sup> としては、環 B<sub>A1</sub> および環 B<sub>A2</sub> も好ましい。また、

## 【0181】

## 【化 46】



## 【0182】

(基中、上向きの矢印は環 A<sup>2</sup> との結合部位を表わし、右下向きの矢印は L と結合した窒素原子との結合部位を表わす。)

等も好ましい。

## 【0183】

本発明中、R<sup>b</sup> としてはいずれも好ましいが、より好ましくは、環 D によって置換されてもよい C 1~4 アルキル、OR<sup>11</sup>、OCOR<sup>12</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>

、 $\text{NR}^{16}\text{COR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{COOR}^{13}$ 、 $\text{COR}^{12}$ 、 $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ および環D等である。より好ましくは、 $\text{C}1\sim4$ アルキル、フェニル、ベンジル、アセチル、ベンジルオキシカルボニル、ヒドロキシ、エトキシカルボニル、カルバモイル、ピペリジニルおよびシクロヘキシル等である。

#### 【0184】

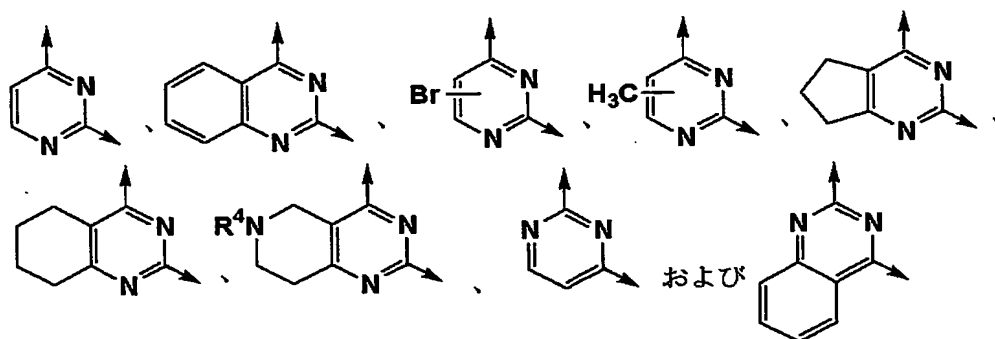
本発明中、一般式(I-A)で示される化合物のうち、環 $\text{A}_A$ としては少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、4～15員の飽和または1個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環はいずれも好ましいが、特に少なくとも1個の窒素原子を含有し、さらに1～3個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有してもよい、5～10員の飽和または1個の二重結合を含有する単環または二環式の複素環が好ましい。

#### 【0185】

本発明中、一般式(I-A)で示される化合物のうち、環 $\text{B}_A$ としては環 $\text{B}_{A1}$ および環 $\text{B}_{A2}$ に挙げられた環はいずれも好ましい。より好ましくは、

#### 【0186】

##### 【化47】



#### 【0187】

(基中、上向きの矢印は環 $\text{A}_A$ との結合部位を表わし、右下向きの矢印はLと結合した窒素原子との結合部位を表わす。)

等である。

#### 【0188】

本発明中、一般式 (I-B) で示される化合物のうち、環 A B としては少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1~3 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有してもよい、7~15 員の飽和または 1 個の二重結合を含有する単環、二環または三環式複素環はいずれも好ましいが、特に少なくとも 1 個の窒素原子を含有し、さらに 1~3 個の窒素原子、1~2 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含有してもよい、7~10 員の飽和または 1 個の二重結合を含有する単環または二環式複素環等が好ましい。

#### 【0189】

本発明中、一般式 (I-B) で示される化合物のうち、環 B B としてはいずれも好ましいが、より好ましくは環 Z と縮合してもよいピリミジン等である。環 Z として好ましくは、C5~7 単環式炭素環または 5~7 員の単環式複素環等である。

#### 【0190】

本発明中、L としてはいずれも好ましい。より好ましくは単結合、C1~6 アルキレンおよび C3~8 炭素環等である。さらに好ましくは単結合、C1~4 アルキレンおよび C3~7 炭素環等である。

#### 【0191】

本発明中、Q としては  $NR^1R^2$  および環 C のいずれも好ましい。

#### 【0192】

本発明中、Q を表わす  $NR^1R^2$  のうち、 $R^1$  および  $R^2$  として好ましくは、水素原子、 $R^{10}$  によって置換された C1~12 アルキル、C2~12 アルケニル、環 D によって置換された C1~12 アルキルおよび C2~12 アルケニル等である。より好ましくは、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、ブチル、メチルチオプロピル等である。

#### 【0193】

本発明中、Q を表わす環 C として好ましくは、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、パーヒドロアゼピン、パーヒドロアゾシン、パーヒドロアゾニン、パーヒドロアゼシン等である。

#### 【0194】



本発明中、環Dとして好ましくは、C3～10炭素環および5～15員の複素環等である。より好ましくは、ベンゼン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ピラゾール、ベンゾジオキソール、テトラヒドロベンゼン、フラン、チアゾール、ナフタレン、チオフェン、シクロプロパン、キノリン、ピリジン、シクロヘキサン等である。

**【0195】**

本発明中、R<sup>3</sup>として好ましくは、C1～10アルキル、C2～10アルケニル、C2～10アルキニル、R<sup>10</sup>によって置換されたC1～10アルキル、COOR<sup>12</sup>、OR<sup>11</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、COR<sup>12</sup>、CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、環Eである。

**【0196】**

本発明中、R<sup>3</sup>中のR<sup>10</sup>として好ましくは、COOR<sup>12</sup>、OR<sup>11</sup>、NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、COR<sup>12</sup>、CONR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>、環Eである。

**【0197】**

本発明中、R<sup>4</sup>としてはいずれも好ましい。より好ましくは水素原子、C1～8アルキル、フェニル、COR<sup>5</sup>、COOR<sup>6</sup>である。

**【0198】**

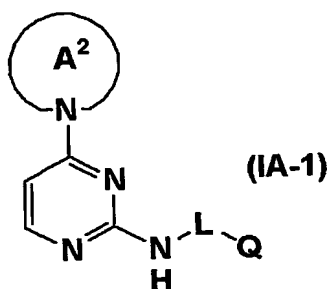
一般式(I)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-A)および(I-B)で示される化合物等が挙げられる。

**【0199】**

一般式(I-3)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(IA-1)

**【0200】**

【化 48】

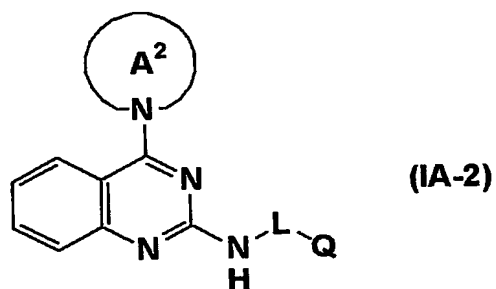


【0201】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-2)

【0202】

【化 49】

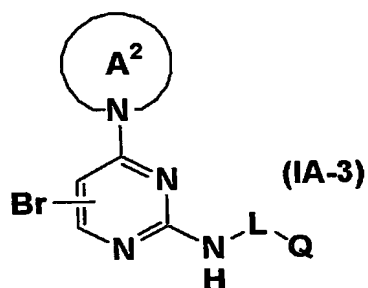


【0203】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-3)

【0204】

【化 50】

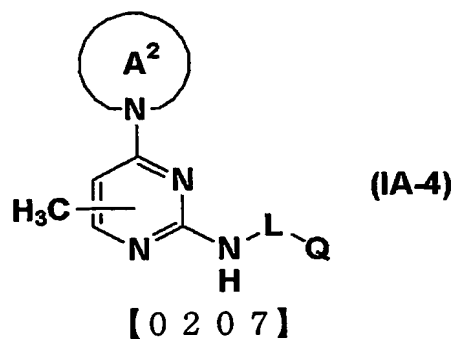


【0205】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-4)

【0206】

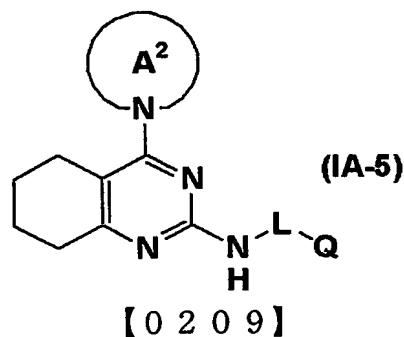
【化 5 1】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-5)

【0208】

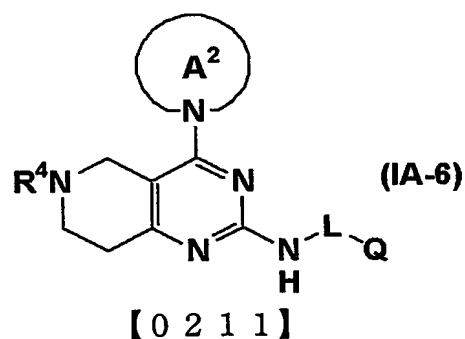
【化 5 2】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-6)

【0210】

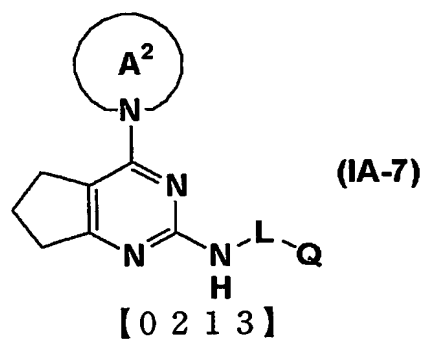
【化 5 3】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (IA-7)

【0212】

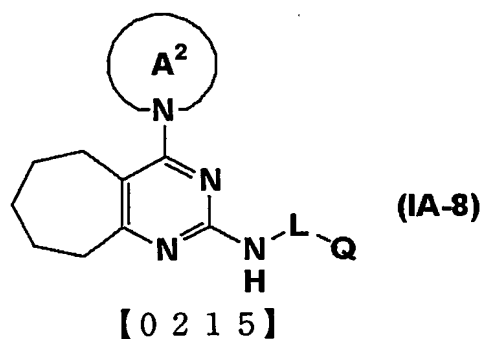
【化 5 4】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I A-8)

【0 2 1 4】

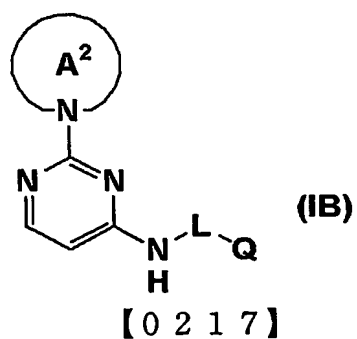
【化 5 5】



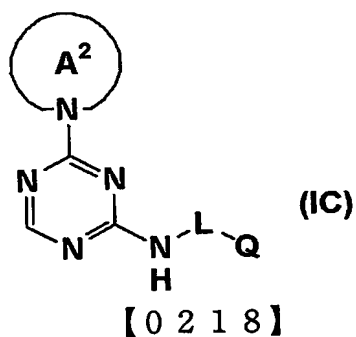
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、一般式 (I B)

【0 2 1 6】

【化 5 6】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) および一般式 (I C)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物が挙げられる。

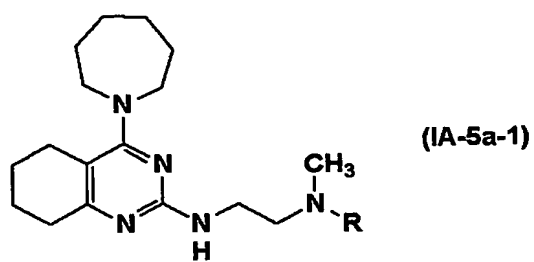
【0219】

本発明の具体的な化合物としては、実施例に示される化合物および以下の表1～28に示される化合物およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。以下の表中、Phはフェニルを表わす。

【0220】

【表 1】

表 1

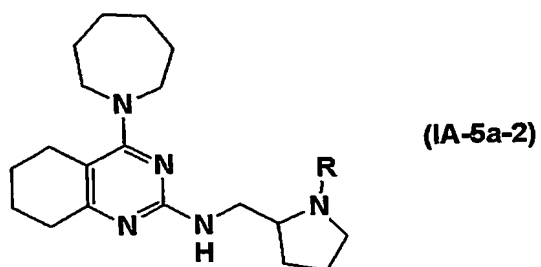


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0221】

【表 2】

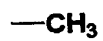
表 2



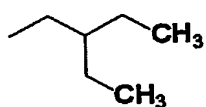
No.

R

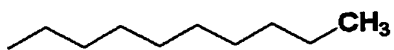
1



2



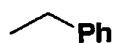
3



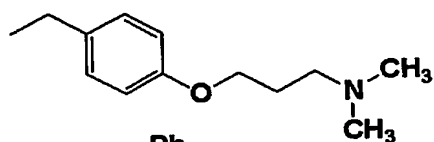
4



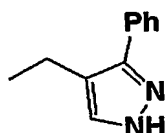
5



6



7



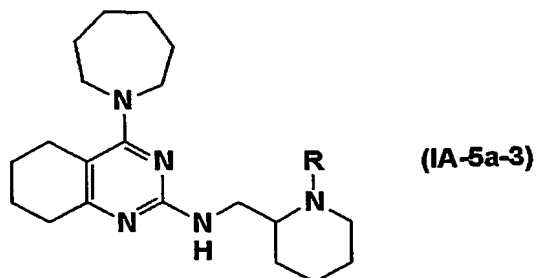
8



【0222】

【表 3】

表 3



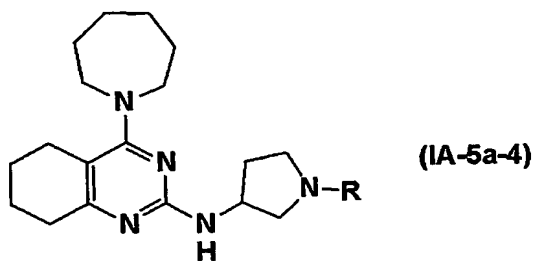
No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0223】



【表 4】

表 4

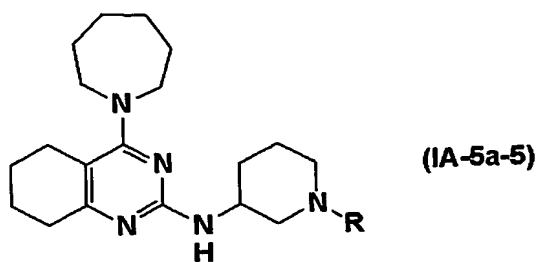


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0224】

【表 5】

表 5

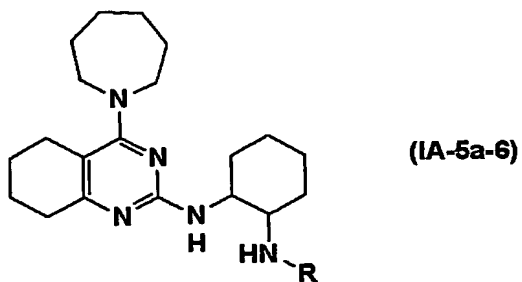


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0225】

【表 6】

表 6

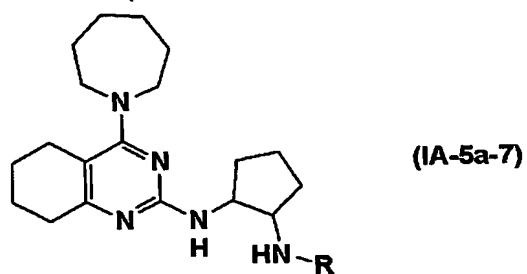


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0226】

【表 7】

表 7

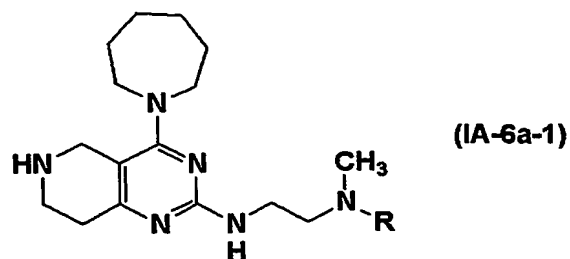


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【 0 2 2 7 】

【表 8】

表 8

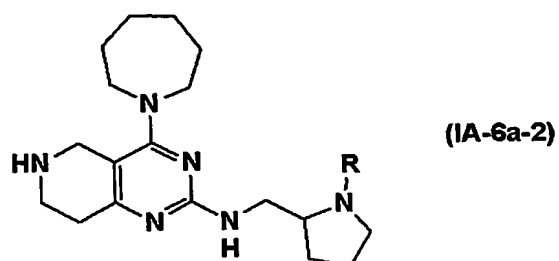


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0228】

【表 9】

表 9

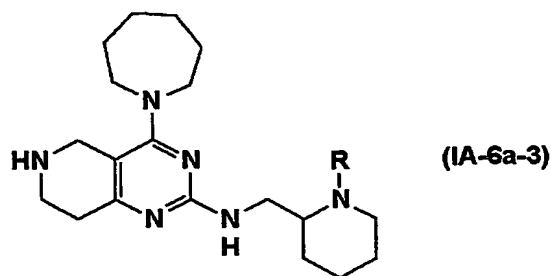


No.	R
1	—CH <sub>3</sub>
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	—H

【0229】

【表 10】

表 10

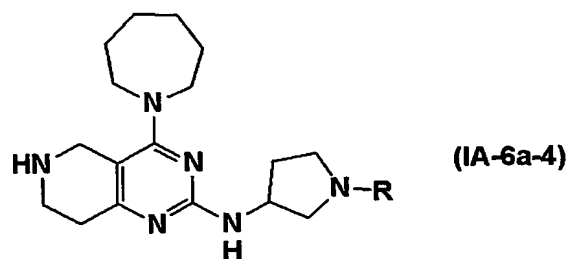


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0230】

【表 11】

表 11



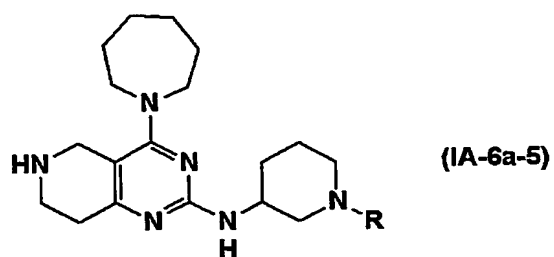
No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0231】



【表 12】

表 12

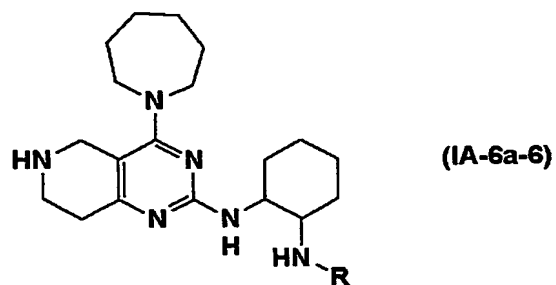


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0232】

【表13】

表13

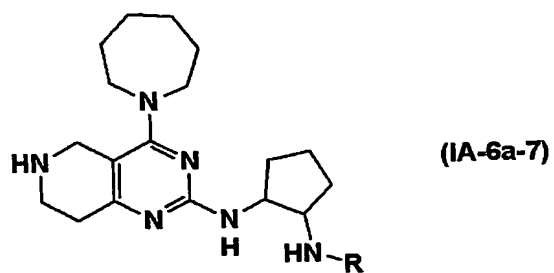


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0233】

【表 14】

表 14

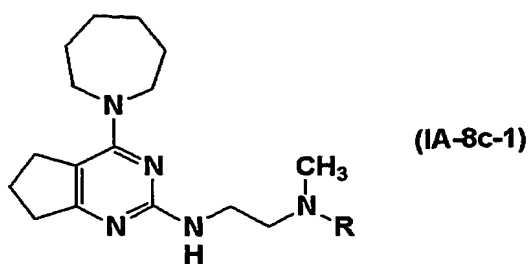


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0234】

【表 15】

表 15

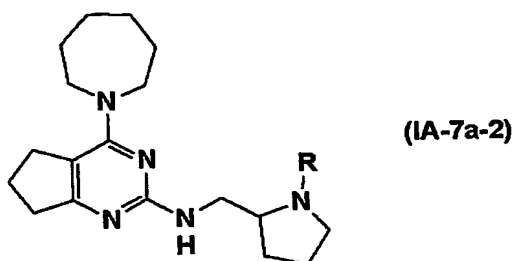


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0235】

【表 16】

表 16

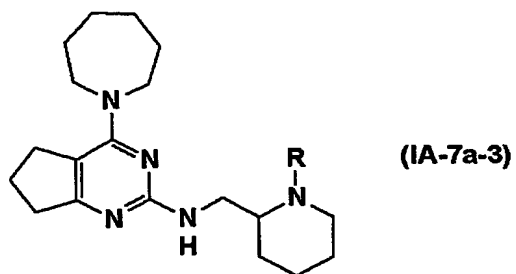


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【 0 2 3 6 】

【表 17】

表 17

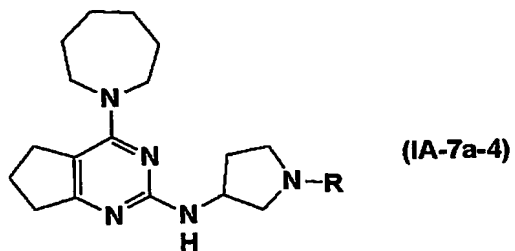


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0237】

【表 18】

表 18



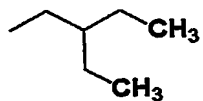
No.

R

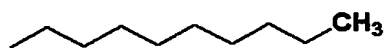
1

—CH<sub>3</sub>

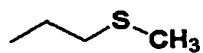
2



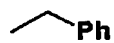
3



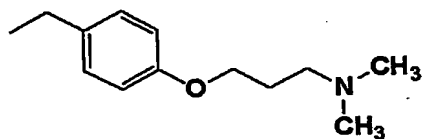
4



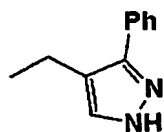
5



6



7



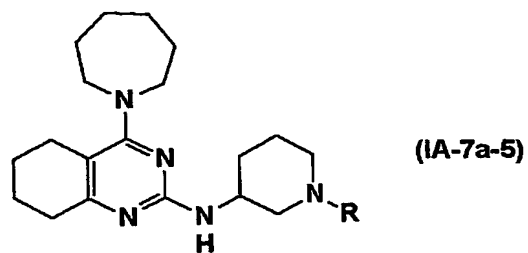
8

—H

【0238】

【表 19】

表 19



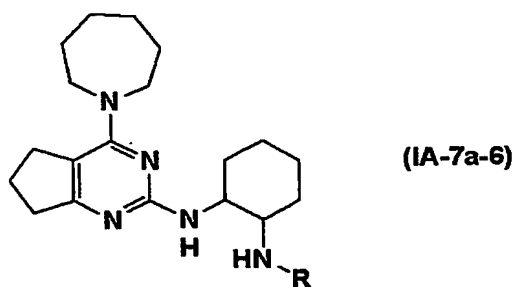
No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0239】



【表 20】

表 20

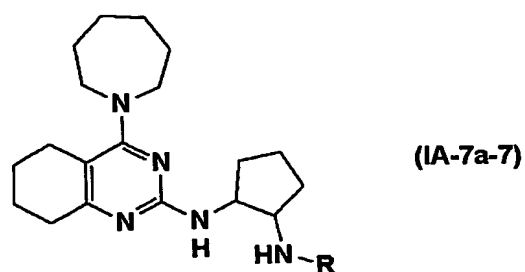


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0240】

【表 21】

表 21

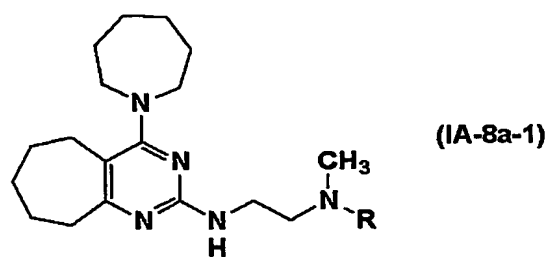


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0241】

【表 2 2】

表 2 2

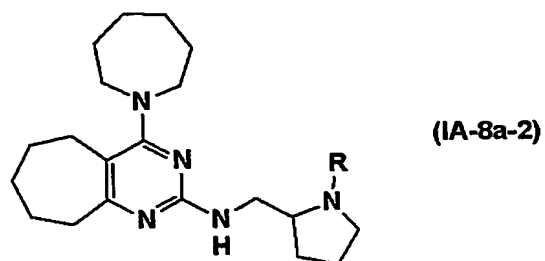


No.	R
1	$-\text{CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$-\text{H}$

【0 2 4 2】

【表 23】

表 23

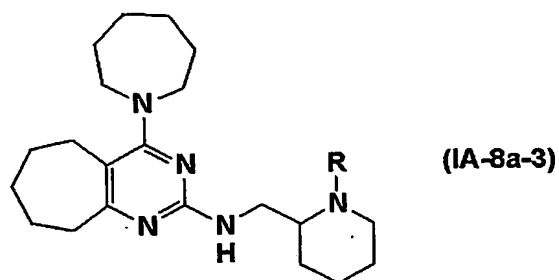


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0243】

【表 2 4】

表 2 4

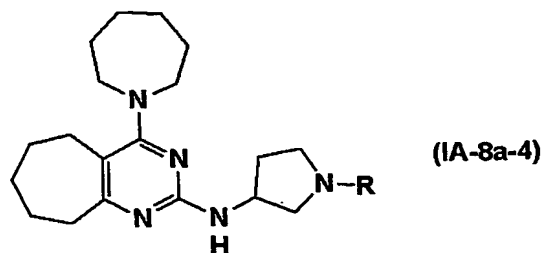


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【 0 2 4 4 】

【表 25】

表 25

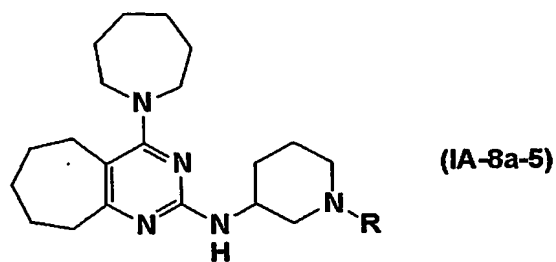


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0245】

【表 26】

表 26

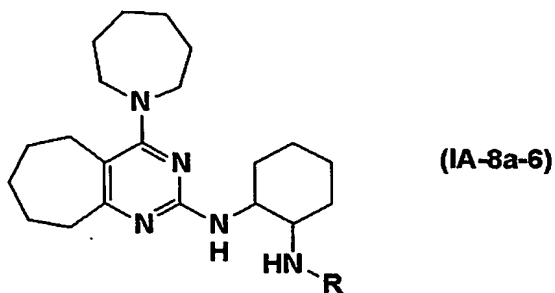


No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0246】

【表 27】

表 27



No.	R
1	$\text{—CH}_3$
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	$\text{—H}$

【0247】





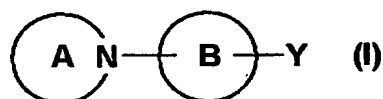
## 【本発明化合物の製造方法】

本発明化合物は、公知の方法、例えば、以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法によって製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) で示される化合物の薬学的に許容される塩として記載したものが用いられる。

[1] 一般式 (I)

【0249】

【化57】

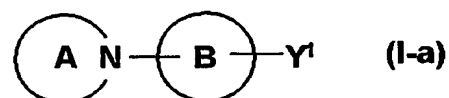


【0250】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物のうち、Yが保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい水酸基、または保護されていてもよいメルカプト基である化合物、すなわち一般式 (I-a)

【0251】

【化58】

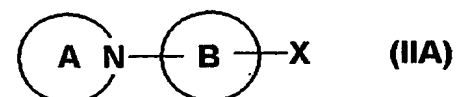


【0252】

(式中、Y<sup>1</sup>は保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい水酸基、または保護されていてもよいメルカプト基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IIA)

【0253】

【化59】



【0254】

(式中、Xはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基(OMs基)、p-トルエンスルホニルオキシ基(OTs基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基(OTf基)、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、ヒドロキシルスルホニル基などの脱離基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(III)

【0255】

【化60】

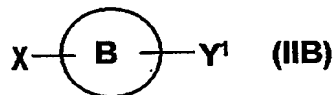


【0256】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させるか、一般式(II B)

【0257】

【化61】

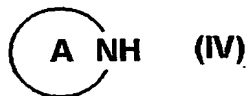


【0258】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(IV)

【0259】

【化62】



【0260】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることによって製造することができる。

【0261】

一般式(II A)で示される化合物と一般式(III)で示される化合物の反応ならびに一般式(II B)で示される化合物と一般式(IV)で示される化合物の反応は公知であり、以下の(A)または(B)に示す方法に従って行なうこ

とができる。

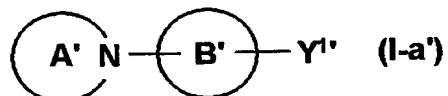
(A) 有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、ベンジルアルコールなど) など) 中または無溶媒で、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$  の温度で行なうことができる。

(B) 有機溶媒 (トルエン、ベンゼンなど) 中で、金属塩 (酢酸パラジウムなど) および配位子 (トリ (t-ブチル) ホスフィン、ジシクロヘキシル (2-ビフェニル) ホスフィン、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (BINAP) など) 存在下で、塩基 (リン酸カリウム、炭酸カリウム、ナトリウム t-ブトキシド、水素化ナトリウム、ナトリウムアミルオキシドなど) を添加して、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$  の温度で行なうことができる。

[2] 一般式 (I-a) で示される化合物のうち、環 A、環 B、 $\text{Y}^1$  またはそれらの置換基に少なくとも一つの一級または二級アミノ基を有する化合物、すなわち一般式 (I-a')

【0262】

【化63】

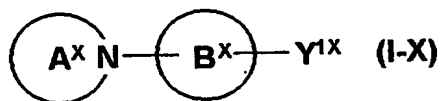


【0263】

(式中、環 A'、環 B' および  $\text{Y}^1$  はそれぞれ環 A、環 B および  $\text{Y}^1$  と同じ意味を表わす。ただし、それらまたはそれらの置換基のいずれかは少なくとも一つの一級または二級のアミノ基を有する。) で示される化合物は、一般式 (I-a) で示される化合物のうち環 A、環 B、 $\text{Y}^1$  またはそれらの置換基に少なくとも一つの保護された一級または二級のアミノ基を有する化合物、すなわち一般式 (I-X)

【0264】

【化64】



## 【0265】

(式中、環A X、環B XおよびY<sup>1</sup> Xはそれぞれ環A、環BおよびY<sup>1</sup>と同じ意味を表わす。ただし、それらまたはそれらの置換基のいずれかは少なくとも一つの、保護基によって保護された一級または二級のアミノ基を有する)で示される化合物をその保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

## 【0266】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(A l l o c)基、1-メチルー1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル(B p o c)基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル(B n)基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル(B O M)基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(S E M)基等が挙げられる。

## 【0267】

アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999)に記載されたものが用いられる。

## 【0268】

アミノ基の脱保護反応は公知であり、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いる脱保護反応、

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応(例えば、トリフルオロアセチル基等)は、例えば、有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなど)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなど)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化バリウム、水酸化カルシウムなど)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)あるいは

その水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0269】

(2) 酸条件下での脱保護反応（例えば、t-ブトキシカルボニル基、トリチル基等の脱保護反応）は、例えば、水または有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、アニソールなど）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸など）、または無機酸（塩酸、硫酸など）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸など）中、0～100℃の温度で行なわれる。

#### 【0270】

(3) 加水素分解による脱保護反応（例えば、ベンジル基、ベンズヒドリル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基等の脱保護反応）は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなど）、アルコール系（メタノール、エタノールなど）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエンなど）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトンなど）、ニトリル系（アセトニトリルなど）、アミド系（N,N-ジメチルホルムアミドなど）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒など）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケルなど）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

#### 【0271】

(4) 金属錯体を用いる脱保護反応（例えば、アリルオキシカルボニル基等の脱保護反応）は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(ト

リフェニルホスフィン) パラジウム (II)、酢酸パラジウム (II)、塩化トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) 等) を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0272】

また、上記以外にも、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法によっても脱保護反応を行なうことができる。

#### 【0273】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

#### 【0274】

さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

[3] 一般式 (I-a) で示される化合物は、窒素原子の保護基の脱保護反応によって得られた一般式 (I-a') で示される化合物をさらに相当するアルデヒドまたはケトンとの還元的アミノ化反応に付すことによっても製造することができる。

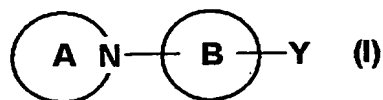
#### 【0275】

還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒 (ジクロロエタン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒) 中、有機酸 (酢酸など) 存在下または非存在下あるいは、有機塩基 (トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウムなど) 存在下または非存在下、還元剤 (トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等) を用いて、0～100℃の温度で反応させることにより行なわれる。

一般式 (I)

#### 【0276】

【化 6 5】

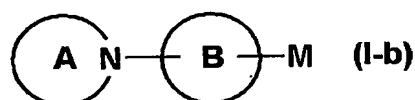


【0277】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物のうち、Yが置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基である化合物、すなわち一般式 (I-b)

【0278】

【化 6 6】

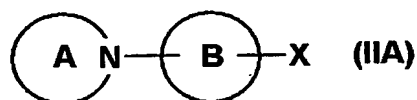


【0279】

(式中、Mは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (IIA)

【0280】

【化 6 7】



【0281】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (V)

【0282】

【化 6 8】



【0283】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることによって製造することができる。この反応は公知であり、例えば、有機



溶媒（ベンゼン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリル、ジメトキシエタン、アセトン等）中、塩基（ナトリウムエチラート、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸タリウム、リン酸三カリウム、フッ化セシウム、水酸化バリウム、フッ化テトラブチルアンモニウム等）もしくはその水溶液、またはこれらの混合物および触媒（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ )、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ )、酢酸パラジウム ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ )、パラジウム黒、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）ジクロロパラジウム ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ )、二塩化ジアリルパラジウム ( $\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$ )、ヨウ化フェニルビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム ( $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ ) 等）存在下、室温～120℃で反応させることにより行われる。

[5] 一般式 (I-a) で示される化合物および一般式 (I-b) で示される化合物は、当業者にとっては容易に考えられることではあるが、フリーの水酸基、カルボキシル基、アミノ基またはメルカプト基を有する場合、上記の [1] ～ [4] の反応に引き続き、水酸基、カルボキシル基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応を行なうことによっても製造することができる。

#### 【0284】

アミノ基の保護基としては、前記したものが挙げられる。

#### 【0285】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基などが挙げられる。

## 【0286】

メルカプト基の保護基としては、例えば、ベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基などが挙げられる。

## 【0287】

カルボキシ基の保護基としては、例えば、メチル基、エチル基、t-ブチル基、アリル基、フェナシル基、ベンジル基などが挙げられる。

## 【0288】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載されたものも用いられる。

## 【0289】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば、

- (1) アルカリ加水分解、
- (2) 酸性条件下における脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いた脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) シリル基の脱保護反応などが挙げられる。

## 【0290】

(1) ~ (4) は前記の方法に従って行なうことができ、(5) ~ (6) は以下に示す方法に従って行なうことができる。

## 【0291】

(5) 金属を用いる脱保護反応は、例えば、酸性溶媒 (酢酸、pH4.2~7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフランなどの有機溶媒との混合液) 中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0℃~40℃の温度で行なわれる。

## 【0292】

(6) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

## 【0293】

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

## 【0294】

さらに必要であれば、この反応に引き続いて公知の方法によって、目的の非毒性塩に変換する操作を行なってもよい。

## 【0295】

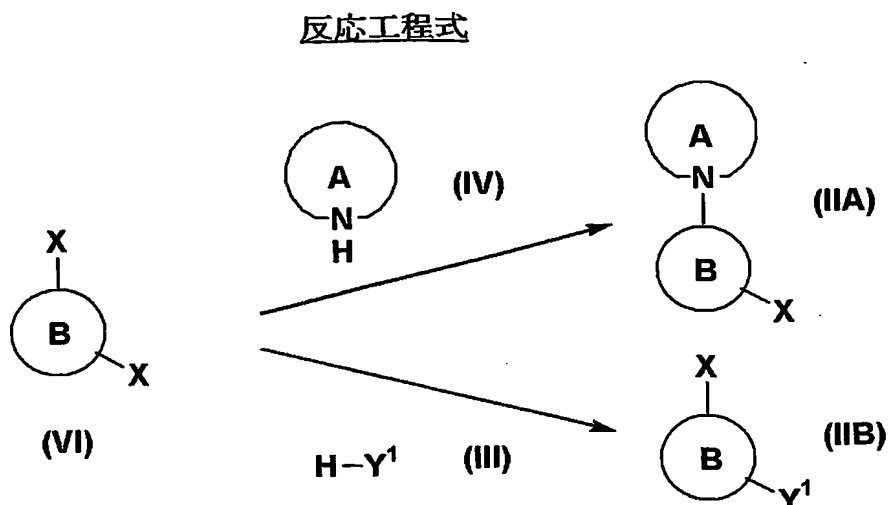
一般式（I）で示される本発明化合物は、上記に示した方法以外に、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

## 【0296】

本発明において、原料として用いられる一般式（IIA）および（IIB）で示される化合物は、以下の反応工程式に示される方法に従って製造することができる。

## 【0297】

【化69】



【0298】

(反応工程式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

その他、本発明で用いられる、一般式 (III)、(IV)、(V) および (VI) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

【0299】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

【0300】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

【0301】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速

液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### 【毒性】

一般式 (I) で示される本発明化合物およびその薬学的に許容される塩の毒性は非常に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全である。

#### 【医薬品への適用】

一般式 (I) で示される本発明化合物およびその薬学的に許容される塩は、CXCR4 調節作用を有するので、例えば、炎症・免疫性疾患、アレルギー性疾患、感染症、特に HIV 感染およびそれに随伴する疾患、精神・神経性疾患、脳疾患、心・血管性疾患、代謝性疾患、癌疾患の治療または予防に有効である。また、遺伝子治療のための幹細胞のイン・ビトロ (in vitro) またはイン・ビボ (in vivo) 増幅ならびに末梢血幹細胞動員、組織修復などを目的とした再生医療剤としても有用である。再生医療の中でも、骨髄移植、末梢血幹細胞移植、組織修復を含めた各臓器移植などに用いられる移植医療用剤として有用である。

#### 【0302】

炎症・免疫性疾患としては、例えば、慢性関節リウマチ、関節炎、痛風、移植臓器拒絶、移植片対宿主病 (GVHD)、腎炎、乾癬、鼻炎、結膜炎、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、細菌感染に伴うショック、肺繊維症、全身性応答症候群 (SIRS)、急性肺障害、糖尿病などが挙げられる。

#### 【0303】

アレルギー性疾患としては、例えば、喘息、アトピー性皮膚炎、鼻炎、結膜炎などが挙げられる。

#### 【0304】

感染症、特に HIV 感染およびそれに随伴する疾患としては、例えば、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、カンジダ症、カリニ肺炎、サイトメガロウイルス網膜炎、カポジ肉腫、悪性リンパ腫、エイズ脳症、細菌性敗血症などが挙げられる。

## 【0305】

精神・神経性疾患、脳疾患としては、例えば、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン病、脳卒中、脳梗塞、脳出血、てんかん、統合性失調症、末梢神経障害などが挙げられる。

## 【0306】

心・血管性疾患としては、例えば、動脈硬化、虚血再灌流傷害、高血圧、心筋梗塞、狭心症、心不全などが挙げられる。

## 【0307】

代謝性疾患としては、例えば、糖尿病、骨粗鬆症、前立腺肥大、頻尿などが挙げられる。

## 【0308】

癌疾患としては、例えば、乳癌、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍、癌転移、放射線療法／化学療法後の骨髄抑制または血小板減少症などが挙げられる。

## 【0309】

一般式 (I) で示される本発明化合物またはその薬学的に許容される塩は、  
1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、  
2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、  
および／または  
3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

## 【0310】

一般式 (I) で示される本発明化合物またはその薬学的に許容される塩と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I) で示される化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I) で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

## 【0311】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

### 【0312】

一般式（I）で示される化合物またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて用いられる他のHIV感染および後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤の例としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ケモカイン（例えば、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CXCR4など）アンタゴニスト、フュージョン阻害剤、HIV-1の表面抗原に対する抗体、HIV-1のワクチンなどが挙げられる。

### 【0313】

逆転写酵素阻害剤として、具体的には、例えば（1）核酸系逆転写酵素阻害剤のジドブジン（商品名：レトロビル）、ジダノシン（商品名：ヴァイデックス）、ザルシタビン（商品名：ハイビッド）、スタブジン（商品名：ゼリット）、ラミブジン（商品名：エピビル）、アバカビル（商品名：ザイアジェン）、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン（商品名：コビラシル）、PMPA（商品名：テノフォビル）など、（2）非核酸系逆転写酵素阻害剤のネビラピン（商品名：ビラミューン）、デラビルジン（商品名：レスクリプター）、エファビレンツ（商品名：サスティバ、ストックリン）、カブラヴィリン（AG1549）などが挙げられる。

### 【0314】

プロテアーゼ阻害剤として、具体的には、例えばインジナビル（商品名：クリキシバン）、リトナビル（商品名：ノービア）、ネルフィナビル（商品名：ビラセプト）、サキナビル（商品名：インビラーゼ、フォートベース）、アンプリナビル（商品名：エジネラーゼ）、ロピナビル（商品名：カレトラ）、ティプラナビルなどが挙げられる。

### 【0315】

ケモカインアンタゴニストとしては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセ

プターに対する抗体が含まれる。

【0316】

ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、例えばMIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$ 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDCなどが挙げられる。

【0317】

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、例えばAOP-RANTES、Met-SDF-1 $\alpha$ 、Met-SDF-1 $\beta$ などが挙げられる。

【0318】

ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140などが挙げられる。

【0319】

CCR2 アンタゴニストとしては、具体的には、例えばW099/07351号、W099/40913号、W000/46195号、W000/46196号、W000/46197号、W000/46198号、W000/46199号、W000/69432号、W000/69815号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物などが挙げられる。

【0320】

CCR3 アンタゴニストとしては、具体的には、例えばDE19837386号、W099/55324号、W099/55330号、W000/04003号、W000/27800号、W000/27835号、W000/27843号、W000/29377号、W000/31032号、W000/31033号、W000/34278号、W000/35449号、W000/35451号、W000/35452号、W000/35453号、W000/35454号、W000/35876号、W000/35877号、W000/41685号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/53172号、W000/53600号、W000/58305号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/62814号、W000/73327号またはW001/09088号に記載された化合物などが挙げられる。

【0321】

CCR4 拮抗剤としては、具体的には、例えばW002/030357号、W002/030358号に記載された等が挙げられる。



## 【0322】

CCR5拮抗剤としては、具体的には、例えばTAK-779、TAK-220、SCH-D、SCH-C等が挙げられる。さらに、例えばW099/17773号、W099/32100号、W000/06085号、W000/06146号、W000/10965号、W000/06153号、W000/21916号、W000/37455号、EP1013276号、W000/38680号、W000/39125号、W000/40239号、W000/42045号、W000/53175号、W000/42852号、W000/66551号、W000/66558号、W000/66559号、W000/66141号、W000/68203号、JP2000309598号、W000/51607号、W000/51608号、W000/51609号、W000/51610号、W000/56729号、W000/59497号、W000/59498号、W000/59502号、W000/59503号、W000/76933号、W098/25605号、W099/04794号、W099/38514号またはBioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803 (2000)に記載された化合物などが挙げられる。

## 【0323】

CXCR4アンタゴニストとしては、具体的には、例えばAMD-3100、T-22、KRH-1120、KRH-1636またはW000/66112号に記載された化合物などが挙げられる。

## 【0324】

フュージョン阻害剤としては、具体的には、例えばT-20 (pentafuside)、T-1249などが挙げられる。

## 【0325】

以上の併用薬剤は例示であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

## 【0326】

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジドブジン：100mgカプセル、1回200mg、1日3回；

300mg錠剤、1回300mg、1日2回；

ジダノシン：25～200mg錠剤、1回125～200mg、1日2回；

ザルシタピン：0.375mg～0.75mg錠剤、1回0.75mg、1日3回；

スタブジン：15～40mgカプセル、1回30～40mg、1日2回；

ラミブジン：150mg錠剤、1回150mg、1日2回；

アバカビル: 300mg 錠剤、1回300mg、1日2回;  
ネビラピン: 200mg 錠剤、1回200mg、14日間1日1回、その後1日2回;  
デラビルジン: 100mg 錠剤、1回400mg、1日3回;  
エファビレンツ: 50~200mg カプセル、1回600mg、1日1回;  
インジナビル: 200~400mg カプセル、1回800mg、1日3回;  
リトナビル: 100mg カプセル、1回600mg、1日2回;  
ネルフィナビル: 250mg 錠剤、1回750mg、1日3回;  
サキナビル: 200mg カプセル、1回1,200mg、1日3回;  
アンプレナビル: 50~150mg 錠剤、1回1,200mg、1日2回。

### 【0327】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の喘息に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤 (化学伝達物質遊離抑制薬、ヒスタミン拮抗剤、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン拮抗剤、Th2 サイトカイン阻害薬)、ステロイド剤、気管支拡張薬 (キサンチン誘導体、交感神経刺激薬、副交感神経遮断薬)、ワクチン療法剤、金製剤、漢方製剤、塩基性非ステロイド抗炎症薬、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗剤、ロイコトリエン合成阻害剤、プロスタグランジン類、カンナビノイド-2 受容体刺激剤、鎮咳薬、去痰薬などが挙げられる。

### 【0328】

抗ヒスタミン剤としては、例えば、ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェニルピラリン、テオクル酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチン、ジメンヒドリナート、d1-マレイン酸クロルフェニラミン、d-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸トリプロリジン、塩酸プロメタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸イソチペンジル、塩酸ホモクロルシクリジン、ヒドロキシジン、塩酸シプロヘプタジン、塩酸レボカバスチン、アステミゾール、ベポタスチン、デスロラタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチンなどが挙げられる。

## 【0329】

抗アレルギー剤のうち、化学伝達物質遊離抑制薬としては、例えば、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ペミロラストカリウム、ダザノラスト、ネドクロミル、クロモグリカート、イスラパファントなどが挙げられる。

## 【0330】

抗アレルギー剤のうち、ヒスタミン拮抗剤としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、メキタジン、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、エバスチン、塩酸セチリジン、塩酸オロパタジン、ロラタジン、フェキソフェナジンなどが挙げられる。

## 【0331】

抗アレルギー剤のうち、トロンボキサン合成酵素阻害剤としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウムなどが挙げられる。

## 【0332】

抗アレルギー剤のうち、トロンボキサン拮抗剤としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962などが挙げられる。

## 【0333】

抗アレルギー剤のうち、Th2サイトカイン阻害薬としては、例えば、トシル酸スプラタストなどが挙げられる。

## 【0334】

ステロイド剤としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリウム

シノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチドなど、

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメタゾン、ベタメタゾンなど、

吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリウムシノロン、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネートなどが挙げられる。

### 【0335】

気管支拡張薬のうち、キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シバムフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、コリンテオフィリンなどが挙げられる。

### 【0336】

気管支拡張薬のうち、交感神経刺激薬としては、例えば、エピネフリン、塩酸エフェドリン、d1-塩酸メチルエフェドリン、塩酸メトキシフェナミン、硫酸イソプロテレノール、塩酸イソプロテレノール、硫酸オルシブレナリン、塩酸クロルブレナリン、塩酸トリメトキノール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、硫酸ヘキソブレナリン、塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール、臭化水素酸フェノテロール、フマル酸フォルモテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸マブテロール、キシナホ酸サルメテロール、R, R-フォルモテロール、ツロブ

テロール、塩酸ピルブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、AR-C68397、レボサルブタモール、KUR-1246、KUL-7211、AR-C89855、S-1319などが挙げられる。

#### 【0337】

気管支拡張薬のうち、副交感神経遮断薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート（UK-112166）などが挙げられる。

#### 【0338】

ワクチン療法剤としては、例えば、パスパート、アストレメジン、ブロンカスマ・ベルナ、CS-560などが挙げられる。

#### 【0339】

金製剤としては、例えば、金チオリンゴ酸ナトリウムなどが挙げられる。

#### 【0340】

塩基性非ステロイド抗炎症薬としては、例えば、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エピリゾール、エモルファゾンなどが挙げられる。

#### 【0341】

5-リポキシゲナーゼ阻害剤としては、例えば、ザイリユートン、ドセペノン、ピリポスト、SCH-40120、WY-50295、E-6700、ML-3000、TMK-688、ZD-2138、メシル酸ダルブフェロン、R-68151、E-6080、DuP-654、SC-45662、CV-6504、NE-11740、CMI-977、NC-2000、E-3040、PD-136095、CMI-392、TZI-41078、Orf-20485、IDB-18024、BF-389、A-78773、TA-270、FLM-5011、CGS-23885、A-79175、ETH-615などが挙げられる。

#### 【0342】

5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質拮抗剤としては、例えば、MK-59

1、MK-886などが挙げられる。

【0343】

ロイコトリエン合成阻害剤としては、例えば、オーラノフィン、マレイン酸プログルメタシン、L-674636、A-81834、UPA-780、A-93178、MK-886、REV-5901A、SCH-40120、MK-591、Bay-x-1005、Bay-y-1015、DTI-0026、アムレキサノックス、E-6700などが挙げられる。

【0344】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニストなどが挙げられる。

【0345】

PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）などが挙げられる。

【0346】

鎮咳薬としては、例えば、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、オキシメテバノール、臭化水素酸デキストロメトルファン、クエン酸ペントキシベリン、リン酸ジメモルファン、クエン酸オキセラジン、クロペラスチン、リン酸ベンプロベリン、塩酸クロフェダノール、塩酸ホミノベン、ノスカピン、ヒベンズ酸チペミジン、塩酸エブラジノン、シャゼンソウエキスなどが挙げられる。

【0347】

去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化カリウム、塩酸プロムヘキシシン、桜皮エキス、カルボシステイン、フドステイン、塩酸アンプロキソール、塩酸アンプロキゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩酸L-エチルシステイン、チロキサポールなどが挙げられる。）

一般式（I）で示される化合物およびその薬学的に許容される塩のアトピー性皮膚炎（蕁麻疹など）に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症薬などが挙げられる。

症薬 (NSAID)、免疫抑制剤、プロスタグランジン類、抗アレルギー剤、メ  
ディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン剤、フォルスコリン製剤、ホスホジエス  
テラーゼ阻害剤、カンナビノイド-2 受容体刺激剤などが挙げられる。

#### 【0348】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩のアレルギー  
性疾患 (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症  
など) に対する予防および/または治療効果の補完および/または増強のための  
他の薬剤としては例えば、抗喘息剤、吸入ステロイド、吸入  $\beta 2$  刺激薬、メチル  
キサンチン系喘息薬、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗コリン薬などが挙げられる  
。また、トロンボキサン拮抗剤、ロイコトリエン拮抗剤、LT<sub>D4</sub> 拮抗剤、PA  
F 拮抗剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、 $\beta 2$  作動剤、ステロイド剤、メディエ  
ーター遊離抑制剤、好酸球化学遊走抑制剤、マクロライド系抗生剤、免疫抑制剤  
、減感作療法 (アレルゲン) 注射剤などが挙げられる。

#### 【0349】

抗喘息剤としては、例えば、テオフィリン、プロカテロール、ケトチフェン、  
アゼラスチンなどが挙げられる。

#### 【0350】

吸入ステロイドとしては、例えば、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソナ  
イドなどが挙げられる。

#### 【0351】

吸入  $\beta 2$  刺激薬としては、例えば、フェノテロール、サブタモール、フォルモ  
テロール、サルメテロールなどが挙げられる。

メチルキサンチン系喘息薬としては、例えば、テオフィリンなどが挙げられる。

#### 【0352】

抗アレルギー剤としては例えば、ケトチフェン、テルフェナジン、アゼラスチ  
ン、エピナスチン、スプラタスト、クロモグリク酸ナトリウムなどが挙げられる  
。

#### 【0353】

抗炎症剤としては例えば、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、イン

ドメタシンなどが挙げられる。

【0354】

抗コリン薬としては例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化チオトロピウムなどが挙げられる。

【0355】

トロンボキサン拮抗剤としては例えば、オザグレル、セラトロダストなどが挙げられる。

【0356】

ロイコトリエン拮抗剤としては例えば、プラニルカスト、モンテルカスト、ザフリルカスト、ザイリユートンなどが挙げられる。

マクロライド系抗生剤としては例えば、エリスロマイシン、ロキシスロマイシンなどが挙げられる。

【0357】

免疫抑制剤としては例えば、シクロスポリン、タクロリムス、FTY720などが挙げられる。

【0358】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の肝炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、肝水解物製剤、ポリエンホスファチジルコリン、グリチルリチン製剤、プロトポルフィリンナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ステロイド薬、抗コリン薬、制酸薬、プロパゲルマニウム、脂質過酸化酵素阻害剤、ミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体拮抗剤などが挙げられる。

【0359】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の関節炎および慢性関節リウマチに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メタロプロテイナーゼ阻害剤、免疫抑制剤、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID)、ステロイド剤、プロスタグランジン類、ホスホジエステラーゼ阻害剤、カンナビノイド-2 受容体刺激薬、疾患修飾性抗リウマチ剤 (遅効性抗リウマチ剤)、消炎酵素剤、軟骨保護剤、T細胞



阻害剤、TNF  $\alpha$  阻害剤、プロスタグランジン合成酵素阻害剤、IL-6 阻害剤、インターフェロン  $\gamma$  作動薬、IL-1 阻害剤などが挙げられる。

#### 【0360】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の乾癬に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては例えば、ステロイド剤、ビタミンD誘導体、などが挙げられる。

#### 【0361】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の鼻炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害剤、トロンボキサン A<sub>2</sub> 受容体拮抗剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、ステロイド剤、 $\alpha$  アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、プロスタグランジン類、一酸化窒素合成酵素阻害剤、 $\beta$  2 アドレナリン受容体刺激薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、カンナビノイド-2 受容体刺激剤などが挙げられる。

#### 【0362】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の結膜炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗剤、抗ヒスタミン剤、メディエーター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、ステロイド剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤、カンナビノイド-2 受容体刺激剤などが挙げられる。

#### 【0363】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の多発性硬化症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制剤、カンナビノイド-2 受容体刺激剤などが挙げられる。

#### 【0364】

一般式 (I) で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の潰瘍性大腸

炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、メサラジン、サラゾスルファピリジン、消化管潰瘍用剤、抗コリン薬、ステロイド薬、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、抗酸化薬、LTB<sub>4</sub>拮抗剤、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子増強薬、MMP阻害剤、ミトコンドリアルベンゾジアゼピン受容体拮抗剤などが挙げられる。

#### 【0365】

一般式(I)で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の糖尿病合併症治療に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、スルフォニル尿素系血糖低下剤、ビグアナイド系製剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、速効型インスリン分泌促進剤、インスリン製剤、PPARアゴニスト、PPARアゴニスト作用を有しないインスリン感受性増強剤、 $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬、アルドース還元酵素阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤などが挙げられる。

#### 【0366】

スルホニルウレア剤としては、例えば、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリクラジド、グリクロピラミド、クロルプロパミド、トラザミド、トルブタミド、グリメピリドなどが挙げられる。

#### 【0367】

ビグアナイド系製剤としては、例えば、塩酸ブフォルミン、塩酸メトフォルミンなどが挙げられる。

#### 【0368】

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボースなどが挙げられる。

#### 【0369】

速効型インスリン分泌促進剤としては、例えば、ナテグリニド、レパグリニドなどが挙げられる。

#### 【0370】

PPARアゴニストとしては、例えば、ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、JTT-501などが挙げられる。

## 【0371】

PPARアゴニスト作用を有しないインスリン感受性増強剤としては、例えば、ONO-5816、YM-440などが挙げられる。

## 【0372】

$\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ9677、L750355、CP331648などが挙げられる。

## 【0373】

アルドース還元酵素阻害剤としては、例えば、エバルレスタット、フィダレスタット、ゼナレスタットなどが挙げられる。

## 【0374】

一般式(I)で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の癌(悪性腫瘍)や癌転移の予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗癌剤(MMP阻害剤、アルキル化薬(シクロフォスファミド、メルファラン、チオテパ、マイトマイシンC、プスルファン、塩酸プロカルバジンなど)、代謝拮抗薬(メトトレキサート、メルカプトプリン、アザチオプリン、フルオロウラシル、テガフル、シタラビン、アザセリンなど)、抗生物質(マイトマイシンC、プレオマイシン、ペプロマイシン、塩酸ドキソルビシン、アクリルビシン、ダウノルビシン、アクチノマイシンD、)、有糸分裂阻害薬)、白金錯体(シスプラチン)、植物由来抗悪性腫瘍薬(硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチンなど)、抗腫瘍性ホルモン(メチルテストステロン、プロピオンサンテストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノンなど)、免疫賦活薬(ピシバニール、クレスチンなど)、インターフェロン( $IFN\alpha$ 、 $IFN\alpha-2a$ 、 $IFN\alpha-2b$ 、 $IFN\beta$ 、 $IFN\gamma-1a$ など)などが挙げられる。

## 【0375】

一般式(I)で示される化合物およびその薬学的に許容される塩の免疫疾患(自己免疫疾患、移植臓器拒絶反応など)の予防および/または治療効果の補完および/または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制剤(シクロスポリン、タクロリムス、FTY720など)などが挙げられる。

## 【0376】

一般式 (I) で示される化合物のアルツハイマー型老年痴呆症などの痴呆症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ニコチン受容体調節剤、脳循環代謝改善薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、ビタミン E、アルドース還元酵素阻害剤などが挙げられる。

## 【0377】

一般式 (I) で示される化合物のてんかんに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、フェニトイン、トリメタジオン、エトスクシミド、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、アセタゾラミド、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなどが挙げられる。)

一般式 (I) で示される化合物の動脈硬化に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、HMG-C o A還元酵素阻害剤、フィブラート系製剤、プロブコール製剤、陰イオン交換樹脂、EPA製剤、ニコチン酸製剤、MTP阻害剤、その他の抗高コレステロール薬、EDG-2アンタゴニストなどが挙げられる。)

一般式 (I) で示される化合物を再生医療に用いる際のその効果の補完および／または増強を目的とした他の薬剤としては、サイトカイン類や各種増殖因子、例えば各種CSF (G-CSF、GM-CSFなど)、各種インターロイキン (IL-3、6、7、11、12など)、EPO、TPO、SCF、FLT3リガンド、MIP-1 $\alpha$ などが挙げられる。

## 【0378】

一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の質量比は特に限定されない。

## 【0379】

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせせて投与してもよい。

## 【0380】

また、一般式 (I) で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在まで

に見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

#### 【0381】

一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与されるが、治療に際して最も効果的な投与経路を選択することが望ましい。

#### 【0382】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間などにより異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。

#### 【0383】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

#### 【0384】

一般式 (I) で示される化合物、または一般式 (I) で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤などとして用いられる。

#### 【0385】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

#### 【0386】

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプンなど）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど）、崩壊剤（繊維素グリコー

ル酸カルシウムなど)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウムなど)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸など)などと混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

### 【0387】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などを含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤(精製水、エタノールまたはそれらの混液など)に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤などを含有していてもよい。

### 【0388】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類などおよびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80(登録商標)など)、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤などを含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

### 【0389】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤および点鼻剤などが含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知

の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

### 【0390】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶解させて製造、調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステルなど）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレシンなど）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステルなど）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコールなど）、シリコン油（ジメチルポリシロキサンなど）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィンなど）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴールなど）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油など）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレンなど）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

### 【0391】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造、調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコールなど）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロースなど）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミンなど）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコールなど）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

### 【0392】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造、調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコールなど）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノールなど）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類など）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

#### 【0393】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロースなど）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコールなど）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウムなど）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

#### 【0394】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

#### 【0395】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレン



グリコールなど)、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤などから選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造、調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤などを含んでもよい。

#### 【0396】

噴霧剤、吸入剤、スプレー剤および点鼻剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤となど張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のようななど張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。また、エアゾル剤としても構わない。

#### 【0397】

点鼻剤を投与する際には通常一般に薬剤を含有した溶液および粉末で、専用の点鼻器あるいは噴霧器を用い鼻腔内に定量的にスプレー（噴霧）投与される。

#### 【0398】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

#### 【0399】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造、調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油など）などおよびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、など張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリンなど）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど）、界面活性化剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油など）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなど）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベンなど）などを必要に応じて適宜選択して含んでもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

**【0400】**

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤又は吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させて使用する形態であってもよい。

**【0401】**

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

**【0402】**

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベンなど）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなど）、など張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリンなど）、増粘剤（カリボキシビニルポリマーなど）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

**【0403】**

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩など）、結合剤（デンプン、デキストリンなど）、賦形剤（乳糖、セルロースなど）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベンなど）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

**【0404】**

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

**【0405】**

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリーなどが含まれる。

**【参考例および実施例】**

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

**【0406】**

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒

は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所を示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。MSは、特に記載していなければESI（エレクトロスプレーイオン）法を用い、陽イオン(pos.)のみの検出を行なった。

**【0407】**

なお、HPLC条件は、以下の通りである。

**(1) 条件A（分析）**

使用機器：Waters LC/MS

カラム：Xterra（登録商標）MS C<sub>18</sub> 5  $\mu$ m, 4.6x50mm I.D.

流速：3 mL/min

溶媒：A液：0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液：0.1%トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液

<u>Time(min)</u>	<u>A液</u>	<u>B液</u>
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5
		end

**(2) 条件B（分析）**

使用機器：Waters LC/MS

カラム：Xterra（登録商標）MS C<sub>18</sub> 5  $\mu$ m, 4.6x50mm I.D.

流速：3 mL/min

溶媒：A液：0.1%トリエチルアミン水溶液

B液：0.1%トリエチルアミン－アセトニトリル溶液

<u>Time(min)</u>	<u>A液</u>	<u>B液</u>
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100

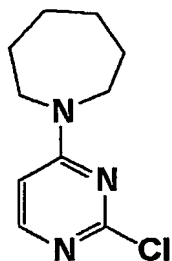
3.5                    0 100  
 3.51                  955  
 7                      955                    end

## 参考例 1

2-クロロ-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0408】

【化70】



【0409】

2, 4-ジクロロピリミジン (3.0 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (4.2 mL) およびパーヒドロアゼピン (2.5 mL) を加え、混合物を室温で1時間反応した。反応混合物に水 (30 mL) を加え、濃縮した。残渣を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1→2:1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.03 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.18 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

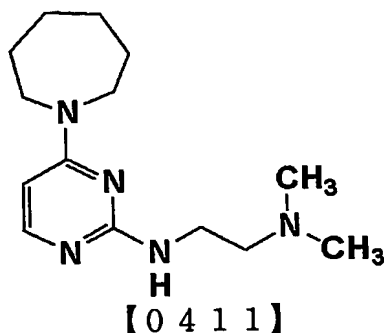
NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.53 (m, 4H), 1.78 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 6.29 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.32 Hz, 1H)。

## 実施例 1

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0410】

## 【化 71】



参考例 1 で製造した化合物 (1.5 g) と N, N-ジメチルエチレンジアミン (1.56 mL) を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応液を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=10:1:0→10:1:0.2) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.44 g) を得た。

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 363.1K): δ 1.50 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.42 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.33 (q, J = 6.00 Hz, 2H), 3.56 (m, 4H), 5.74 (m, 1H), 5.83 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.00 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (47)

相当する化合物を用いて参考例 1 → 実施例 1 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

## 実施例 1 (1)

2-[3-(イミダゾール-1-イル)プロピルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

TLC: Rf 0.66 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.49 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 4.01 (t, J = 7.00 Hz, 2H), 5.84 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 6.86 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.24 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (2)

2 - (2-ジメチルアミノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.57 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub> 363.1K):  $\delta$  0.91 (d, J = 6.59 Hz, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.72 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 5.67 (m, 1H), 5.83 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.77 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (3)

4 - (2-ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - ピロリジノピリミジン

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.84 (m, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.38 (t, J = 6.73 Hz, 2H), 3.37 (m, 6H), 5.70 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.64 (d, J = 5.50 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (4)

4 - (2-ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - (パーヒドロアゾシン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.38 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.43 (m, 6H), 1.69 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.36 (t, J = 6.73 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 5.68 (d, J = 5.50 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.65 (d, J = 5.50 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (5)

4 - (2-ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - ピペリジノピリミジン

TLC: Rf 0.44 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.44 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 2.35 (t, J

= 6.00 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.63 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 5.70 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.66 (d, J = 5.77 Hz, 1H)。

#### 実施例 1 (6)

2 - (2 - ジメチルアミノ - 1 - メチルエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.18 (d, J = 6.32 Hz, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.76 (m, 4H), 2.28 (m, 7H), 2.51 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 4.15 (m, 1H), 5.90 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

#### 実施例 1 (7)

4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.20 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.32 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 5.76 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.69 (d, J = 5.20 Hz, 1H) ;

MS (m/z) : 265 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 2.83 ;

HPLC 条件 : B。

#### 実施例 1 (8)

4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン

MS (m/z) : 327 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.51 ;

HPLC 条件 : B。

#### 実施例 1 (9)

2 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) ピリミジン

MS (m/z) : 341 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.42;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (10)

2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチル  
アミノ)ピリミジン

MS (m/z) : 293 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.78;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (11)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-  
1-イル)ピリミジン

MS (m/z) : 266 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.76;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (12)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(4-メチルピペリジン-1-  
イル)ピリミジン

MS (m/z) : 264 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.49;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (13)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(3-メチルピペリジン-1-  
イル)ピリミジン

MS (m/z) : 264 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.46;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (14)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-(2-メチルピペリジン-1-  
イル)ピリミジン



MS ( $m/z$ ) : 264 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.89;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (15)

2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 252 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.70;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (16)

2-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 322 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.31;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (17)

2-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 322 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.33;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (18)

2-チオモルホリノ-4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 268 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.18;

HPLC 条件: B。

実施例 1 (19)

4-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-2-モルホリノピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 252 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.83 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 1 (20)

2 - (4 - カルバモイルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 585 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 293 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 2.72 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 1 (21)

2 - (3 - カルバモイルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 293 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 2.78 ;

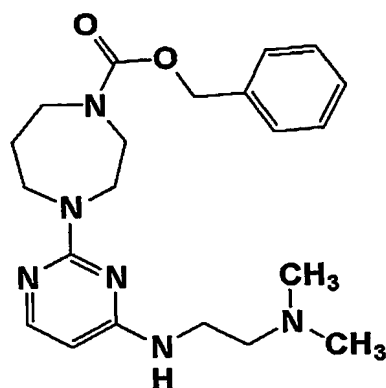
HPLC 条件 : B。

実施例 1 (22)

2 - (4 - ベンジルオキシカルボニル - 1, 4 - パーヒドロジアゼピン - 1 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) ピリミジン

【0412】

【化72】



【0413】

MS ( $m/z$ ) : 797 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 399 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ;

HPLC条件: B。

実施例 1 (23)

2 - (4 - ベンジル - 1, 4 - パーヒドロジアゼピン - 1 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 355 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 3.47;

HPLC条件: B。

実施例 1 (24)

4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - (パーヒドロキノリン - 1 - イル) ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 304 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 3.84;

HPLC条件: B。

実施例 1 (25)

4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - (パーヒドロイソキノリン - 2 - イル) ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 304 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 3.86;

HPLC条件: B。

実施例 1 (26)

4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - (4 - メチル - 1, 4 - パーヒドロジアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 279 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 2.90;

HPLC条件: B。

実施例 1 (27)

4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - (4 - プロピルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 292 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.89 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 1 (28)

2 - (4 - ブチルピペラジン - 1 - イル) - 4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 307 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ;

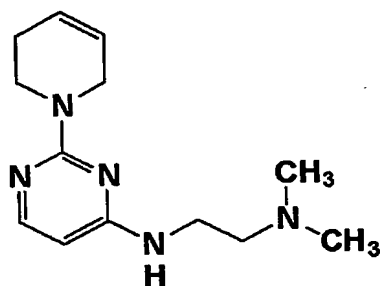
HPLC 条件 : B。

実施例 1 (29)

4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - イル) ピリミジン

【0414】

【化73】



【0415】

MS ( $m/z$ ) : 248 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.25 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 1 (30)

4 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 2 - (3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン

MS ( $m/z$ ) : 278 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.67 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 1 (31)

4- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) -2- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.65 (brd, J = 5.7 Hz, 1H), 6.72 (br, 1H), 5.68 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 2.36 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.65 (m, 4H), 1.44 (m, 4H)。

実施例 1 (32)

2- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4-ピロリジノピリミジン

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.60 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 2.22 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 5.66 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.70 (d, J = 5.77 Hz, 1H)。

実施例 1 (33)

2- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4-ピペリジノピリミジン

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.46 (m, 4H), 1.60 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.22 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 5.95 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.72 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

実施例 1 (34)

2- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.19 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.44 (m, 4H), 1.61 (m, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.21 (t, J = 7.14 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 6.59 Hz, 2H), 3.51 (m, 4H), 5.81 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (35)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-4-ピロリジノピリミジン

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1)  
);NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.87 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2.36 (t, J = 6.73 Hz, 2H), 3.35 (m, 6H), 5.68 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 6.14 (m, 1H), 7.71 (d, J = 5.77 Hz, 1H)。

## 実施例 1 (36)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-6-メチル-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=80:10:1)  
);NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.45 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.41 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 5.73 (s, 1H), 6.15 (m, 1H)。

## 実施例 1 (37)

2-(2-ジメチルアミノエチルアミノ)-5-メチル-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=80:10:1)  
);NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.47 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.34 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 3.25 (td, J = 6.60, 6.00 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 6.00 (m, 1H), 7.52 (s, 1H)。

## 実施例 1 (38)

2-(1-ベンジルピペリジン-4-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

TLC: Rf 0.52 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1)  
);NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 363.1K): δ 1.49 (m, 6H), 1.68 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 2

.07 (td,  $J = 11.47, 2.61$  Hz, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.54 (t,  $J = 6.00$  Hz, 4H), 3.66 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.82 (d,  $J = 6.04$  Hz, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.72 (d,  $J = 6.04$  Hz, 1H)。

#### 実施例 1 (39)

2- (2-モルホリノエチルアミノ) - 4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.45 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 2.38 (m, 6H), 3.30 (q,  $J = 6.00$  Hz, 2H), 3.57 (m, 8H), 5.83 (d,  $J = 5.70$  Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 7.71 (d,  $J = 5.70$  Hz, 1H)。

#### 実施例 1 (40)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2- (2-ピロリジノエチルアミノ) ピリミジン

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ , 363.1K):  $\delta$  1.51 (m, 4H), 1.74 (m, 8H), 2.69 (m, 4H), 2.75 (t,  $J = 6.60$  Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 5.86 (d,  $J = 6.00$  Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 7.73 (d,  $J = 6.00$  Hz, 1H)。

#### 実施例 1 (41)

2- (2-アミノエチルアミノ) - 4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン・2塩酸塩

TLC: Rf 0.16 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.61 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 3.22 (t,  $J = 6.00$  Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.75 (t,  $J = 6.00$  Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 6.44 (d,  $J = 7.70$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.70$  Hz, 1H)。

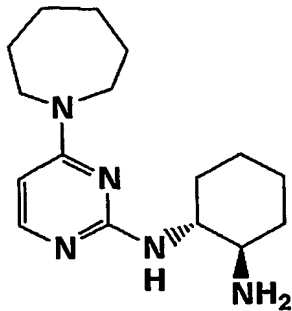
#### 実施例 1 (42)

(±) - 2- [ (1R\*, 2R\*) - 2-アミノシクロヘキシルアミノ ] - 4- (

パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0416】

【化74】



【0417】

TLC: R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);

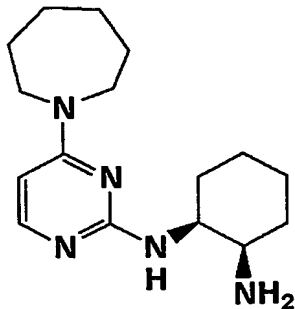
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.11 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.62 (m, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 3.37 (m, 6H), 5.82 (d, J = 5.80 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 7.70 (d, J = 5.80 Hz, 1H)。

実施例 1 (43)

(±) - 2 - [(1S\*, 2R\*) - 2-アミノシクロヘキシルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0418】

【化75】



【0419】

TLC: R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);



NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.25 (m, 2H), 1.47 (m, 10H), 1.68 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 5.83 (d,  $J = 5.80$  Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 7.71 (d,  $J = 5.80$  Hz, 1H)。

実施例 1 (44)

2- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) -4- (パーヒドロキノリン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ , 373.1K):  $\delta$  1.37 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.80 (m, 5H), 2.62 (s, 6H), 2.84 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 6.08 (d,  $J = 6.32$  Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 6.32$  Hz, 1H)。

実施例 1 (45)

4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -2- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) ピリミジン

TLC: Rf 0.40 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.02 (s, 3H), 2.54 (s, 6H), 2.87 (t,  $J = 6.32$  Hz, 2H), 3.40 (m, 10H), 6.09 (d,  $J = 6.04$  Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.83 (d,  $J = 6.04$  Hz, 1H)。

実施例 1 (46)

2- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) -4- (3-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.86 (d,  $J = 6.60$  Hz, 3H), 1.14 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.34 (t,  $J = 6.90$  Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 5.98 (d,  $J = 5.80$  Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.73 (d,  $J = 5.80$  Hz, 1H)。

## 実施例 1 (47)

2-(2-アミノエチルアミノ)-5-ブロモ-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン・2塩酸塩

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

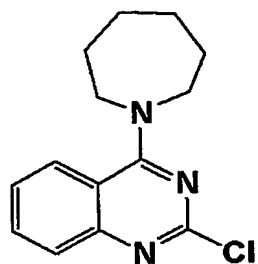
NMR(CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.65 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 3.21 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.00 Hz, 2H), 4.11 (m, 4H), 8.06 (s, 1H)。

## 参考例 2

2-クロロ-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)キナゾリン

【0420】

【化76】



【0421】

2,4-ジクロロキナゾリン (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (2.1 mL) およびパーヒドロアゼピン (0.745 mL) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (20 mL) を加え、濃縮した。残渣を塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をヘキサーン:ジエチルエーテル混合溶媒 (10:1) で洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物 (991 mg) を得た。

TLC: Rf 0.31 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

MS (m/z): 264, 262 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) 3.34;

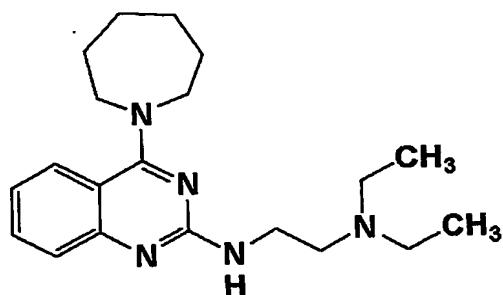
HPLC 条件: A。

## 実施例 2

2- (2-ジエチルアミノエチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

【0422】

【化77】



【0423】

参考例2で製造した化合物 (300 mg) の2-プロパノール (3 mL) 溶液にN, N-ジエチルエチレンジアミン (0.49 mL) を加え、混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷却し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン=10:1:0→10:1:0.3) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (267 mg) を得た。

TLC: Rf 0.43 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.26 (br, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 2.66 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.97 (m, 4H), 1.66 (m, 4H), 1.04 (t, J = 6.9 Hz, 6H) ;

MS (m/z): 342 (M + H)<sup>+</sup>, 171 ;

HPLC保持時間 (分) : 2.96 min. ;

HPLC条件: A。

実施例2 (1) ~実施例2 (95)

相当する化合物を用いて、参考例2→実施例2で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例2 (1)

2- [2- [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチルアミノ] -

## 4-ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.78 ;

MS ( $m/z$ ) : 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 242 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (2)

2- [3- (イミダゾール-1-イル) プロピルアミノ] -4-ピロリジノキナ  
ゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.96 ;

MS ( $m/z$ ) : 323 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 215 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (3)

2- (2-モルホリノエチルアミノ) -4-ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.77 ;

MS ( $m/z$ ) : 328 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 242 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (4)

2- [3- (2-メチルピペリジン-1-イル) プロピルアミノ] -4-ピロリ  
ジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.98 ;

MS ( $m/z$ ) : 354 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (5)

2- [2- [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチルアミノ] -  
4-ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.87 ;

MS ( $m/z$ ) : 719 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (6)

2- [3- (イミダゾール-1-イル) プロピルアミノ] -4-ピペリジノキナ

ゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.01 ;

MS (m/z) : 337 (M + H)<sup>+</sup>, 229 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (7)

2 - (2 - モルホリノエチルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.90 ;

MS (m/z) : 342 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (8)

2 - (3 - ピロリジノプロピルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.98 ;

MS (m/z) : 340 (M + H)<sup>+</sup>, 229 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (9)

2 - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチルアミノ] - 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.98 ;

MS (m/z) : 340 (M + H)<sup>+</sup>, 170.5 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (10)

2 - (1 - エチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.96 ;

MS (m/z) : 340 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (11)

2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - ジメチルアミノプロピルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.00 ;

MS ( $m/z$ ) : 342 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (12)

2 - (2 - ジメチルアミノプロピルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.94 ;

MS ( $m/z$ ) : 314 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (13)

2 - (2 - ジエチルアミノエチルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.94 ;

MS ( $m/z$ ) : 328 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (14)

2 - (3 - ジエチルアミノプロピルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.98 ;

MS ( $m/z$ ) : 342 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 314, 229 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (15)

2 - (3 - モルホリノプロピルアミノ) - 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.96 ;

MS ( $m/z$ ) : 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 178.5 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (16)

2 - [3 - [N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] プロピルアミノ]  
- 4 - ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.92 ;

MS ( $m/z$ ) : 374 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 356, 314 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (17)

2- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4-ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.96 ;

MS (m/z) : 314 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (18)

2- (2-ジメチルアミノ-1-メチルエチルアミノ) -4-ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.92 ;

MS (m/z) : 314 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (19)

2- [3- (2-メチルピペリジン-1-イル) プロピルアミノ] -4-ピペリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.03 ;

MS (m/z) : 368 (M + H)<sup>+</sup>, 229 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (20)

2- [2- [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.90 ;

MS (m/z) : 747 (2M + H)<sup>+</sup>, 374 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (21)

2- [3- (イミダゾール-1-イル) プロピルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

MS (m/z) : 351 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (22)

2 - (2 - モルホリノエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル)  
キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.96 ;

MS (m/z) : 711 (2M + H)<sup>+</sup>, 356 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (23)

2 - (3 - ピロリジノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル)  
) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.05 ;

MS (m/z) : 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (24)

2 - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチルアミノ] - 4 - (パーヒ  
ドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.03 ;

MS (m/z) : 707 (2M + H)<sup>+</sup>, 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (25)

2 - (1 - エチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼ  
ピン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.03 ;

MS (m/z) : 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (26)

2 - (2, 2 - ジメチル - 3 - ジメチルアミノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒ  
ドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.05 ;

MS (m/z) : 711 (2M + H)<sup>+</sup>, 356 (M + H)<sup>+</sup> ;



HPLC条件: A。

実施例 2 (27)

2 - (2 - ジメチルアミノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.01 ;

MS (m/z) : 328 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (28)

2 - (3 - ジエチルアミノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.05 ;

MS (m/z) : 356 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (29)

2 - (3 - モルホリノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.00 ;

MS (m/z) : 370 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (30)

2 - [3 - [N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] プロピルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 2.96 ;

MS (m/z) : 388 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (31)

2 - (2 - ジメチルアミノ - 1 - メチルエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 2.98 ;

MS ( $m/z$ ): 328 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (32)

2 - [3 - (2 - メチルピペリジン - 1 - イル) プロピルアミノ] - 4 - (パー  
ヒドロアゼピン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.11;

MS ( $m/z$ ): 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 243;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (33)

2 - (2 - ジメチルアミノエチルアミノ) - 4 - ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 2.83;

MS ( $m/z$ ): 286 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 241;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (34)

2 - (2 - ピロリジノエチルアミノ) - 4 - ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.11;

MS ( $m/z$ ): 312 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 241;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (35)

2 - (3 - ピロリジノプロピルアミノ) - 4 - ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 2.89;

MS ( $m/z$ ): 326 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 215;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (36)

2 - (2 - ピペリジノエチルアミノ) - 4 - ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 2.90;

MS ( $m/z$ ): 326 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (37)

2- (2- (1-メチルピロリジン-2-イル) エチルアミノ) -4-ピロリジ  
ノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.90 ;

MS (m/z) : 651 (2M + H)<sup>+</sup>, 326 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (38)

2- (1-エチルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4-ピロリジノキナゾ  
リン

HPLC 保持時間 (分) : 2.89 ;

MS (m/z) : 326 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (39)

2- (2, 2-ジメチル-3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4-ピロリジ  
ノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.94 ;

MS (m/z) : 328 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (40)

2- (2-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4-ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.89 ;

MS (m/z) : 300 (M + H)<sup>+</sup>, 150.5 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (41)

2- (2-ジエチルアミノエチルアミノ) -4-ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.89 ;

MS (m/z) : 314 (M + H)<sup>+</sup>, 241 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (42)

2- (3-ジエチルアミノプロピルアミノ) -4-ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.92 ;

MS ( $m/z$ ) : 328 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (43)

2-(3-モルホリノプロピルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.89 ;

MS ( $m/z$ ) : 342 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

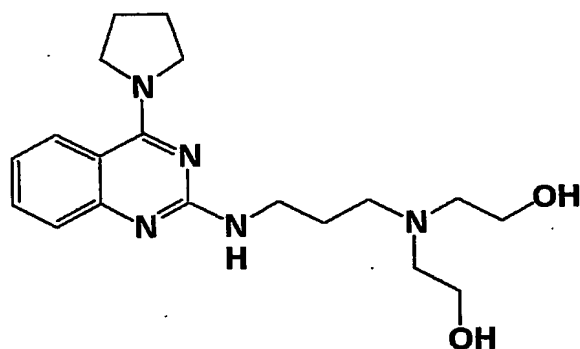
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (44)

2-[3-[N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピルアミノ]  
-4-ピロリジノキナゾリン

【0424】

【化78】



【0425】

HPLC 保持時間 (分) : 2.89 ;

MS ( $m/z$ ) : 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (45)

2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.89 ;

MS ( $m/z$ ) : 300 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 255 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (46)

2 - (2 - ジメチルアミノ - 1 - メチルエチルアミノ) - 4 - ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.87 ;

MS (m/z) : 300 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (47)

2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - ピロリジノキナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 2.91 ;

MS (m/z) : 312 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (48)

2 - [2 - [N, N - ビス (2 - ヒドロキシエチル) アミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.00 ;

MS (m/z) : 775 (2M + H)<sup>+</sup>, 388 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (49)

2 - (2 - ピロリジノエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.02 ;

MS (m/z) : 354 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (50)

2 - (3 - イミダゾール - 1 - イルプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

MS (m/z) : 729 (2M + H)<sup>+</sup>, 365 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (51)

2 - (2 - モルホリノエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル)  
キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.01 ;

MS (m/z) : 739 (2M + H)<sup>+</sup>, 370 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (52)

2 - (3 - ピロリジノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル)  
キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 368 (M + H)<sup>+</sup>, 184.5 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (53)

2 - (2 - ピペリジノエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル)  
キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

MS (m/z) : 368 (M + H)<sup>+</sup>, 184.5 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (54)

2 - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチルアミノ] - 4 - (パーヒ  
ドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

MS (m/z) : 735 (2M + H)<sup>+</sup>, 368 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 2 (55)

2 - (1 - エチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾ  
シン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

MS (m/z) : 368 (M + H)<sup>+</sup>, 207 ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (56)

2 - (3 - ジメチルアミノ - 2, 2 - ジメチルプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 370 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (57)

2 - (2 - ジメチルアミノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.07 ;

MS (m/z) : 342 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (58)

2 - (2 - ジエチルアミノエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.05 ;

MS (m/z) : 356 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (59)

2 - (3 - ジエチルアミノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 370 (M + H)<sup>+</sup>, 185.5 ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (60)

2 - (3 - モルホリノプロピルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゾシン - 1 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.07 ;

MS ( $m/z$ ): 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (61)

2- [3- [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] プロピルアミノ]  
-4- (パーヒドロアゾシン-1-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.03;

MS ( $m/z$ ): 402 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (62)

2- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4- (パーヒドロアゾシン-1-  
イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.07;

MS ( $m/z$ ): 342 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 297;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (63)

2- (2-ジメチルアミノ-1-メチルエチルアミノ) -4- (パーヒドロアゾ  
シン-1-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.02;

MS ( $m/z$ ): 342 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (64)

2- [3- (2-メチルピペリジン-1-イル) プロピルアミノ] -4- (パー  
ヒドロアゾシン-1-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.14;

MS ( $m/z$ ): 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 198.5;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (65)

2- (1-メチルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (パーヒドロアゾ  
シン-1-イル) キナゾリン



HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

MS ( $m/z$ ) : 354 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

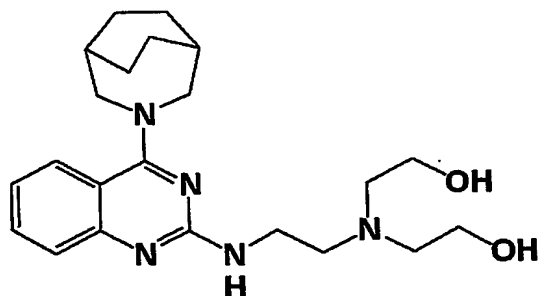
HPLC 条件 : A。

実施例 2 (66)

2- [2- [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチルアミノ] -  
4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

【0426】

【化79】



【0427】

HPLC 保持時間 (分) : 3.01 ;

MS ( $m/z$ ) : 799 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (67)

2- (2-ピロリジノエチルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2]  
ノナン-3-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

MS ( $m/z$ ) : 366 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 207 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (68)

2- [3- (イミダゾール-1-イルアミノ) プロピル] -4- (3-アザビシ  
クロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS ( $m/z$ ) : 753 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 377 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (69)

2 - (2 - モルホリノエチルアミノ) - 4 - (3 - アザビシクロ [3. 2. 2]  
ノナン - 3 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.05 ;

MS (m/z) : 763 (2M + H)<sup>+</sup>, 382 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (70)

2 - (3 - ピロリジノプロピルアミノ) - 4 - (3 - アザビシクロ [3. 2. 2]  
] ノナン - 3 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 380 (M + H)<sup>+</sup>, 190.5 ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (71)

2 - (2 - ピペリジノエチルアミノ) - 4 - (3 - アザビシクロ [3. 2. 2]  
ノナン - 3 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 380 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (72)

2 - [2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エチルアミノ] - 4 - (3 - ア  
ザビシクロ [3. 2. 2] ノナン - 3 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

MS (m/z) : 380 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: A。

実施例 2 (73)

2 - (1 - エチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (3 - アザビシク  
ロ [3. 2. 2] ノナン - 3 - イル) キナゾリン

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

MS ( $m/z$ ): 380 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (74)

2- [3-ジメチルアミノ-2, 2-ジメチルプロピルアミノ] -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.14;

MS ( $m/z$ ): 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (75)

2- (2-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.09;

MS ( $m/z$ ): 354 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (76)

2- (2-ジエチルアミノエチルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.06;

MS ( $m/z$ ): 368 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (77)

2- (3-ジエチルアミノプロピルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分): 3.14;

MS ( $m/z$ ): 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 191.5;

HPLC 条件: A。

実施例 2 (78)

2- (3-モルホリノプロピルアミノ) -4- (3-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.08 ;

M S ( $m/z$ ) : 791 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

H P L C 条件 : A。

実施例 2 ( 7 9 )

2 - [ 3 - [ N , N - ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ] プロピルアミノ ]  
- 4 - ( 3 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 3 - イル ) キナゾリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.05 ;

M S ( $m/z$ ) : 414 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

H P L C 条件 : A。

実施例 2 ( 8 0 )

2 - ( 3 - ジメチルアミノプロピルアミノ ) - 4 - ( 3 - アザビシクロ [ 3 . 2  
. 2 ] ノナン - 3 - イル ) キナゾリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.09 ;

M S ( $m/z$ ) : 354 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

H P L C 条件 : A。

実施例 2 ( 8 1 )

2 - ( 2 - ジメチルアミノ - 1 - メチルエチルアミノ ) - 4 - ( 3 - アザビシク  
ロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 3 - イル ) キナゾリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.07 ;

M S ( $m/z$ ) : 354 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

H P L C 条件 : A。

実施例 2 ( 8 2 )

2 - [ 3 - ( 2 - メチルピペリジン - 1 - イル ) プロピルアミノ ] - 4 - ( 3 -  
アザビシクロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン - 3 - イル ) キナゾリン

H P L C 保持時間 (分) : 3.18 ;

M S ( $m/z$ ) : 408 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

H P L C 条件 : A。

実施例 2 ( 8 3 )

2 - ( 1 - メチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ ) - 4 - ( 3 - アザビシク

ロ [3. 2. 2] ノナン-3-イル) キナゾリン

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

MS (m/z) : 731 (2M + H)<sup>+</sup>, 366 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

実施例 2 (84)

2 - (2-ジメチルアミノエチルアミノ) - 4-ピペリジノキナゾリン

MS (m/z) : 300 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.83 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 2 (85)

2 - (2-ピロリジノエチルアミノ) - 4-ピペリジノキナゾリン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.66 (m, 10H) ;

MS (m/z) : 326 (M + H)<sup>+</sup>, 283 ;

HPLC 保持時間 (分) : 4.16 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 2 (86)

2 - (2-ピペリジノエチルアミノ) - 4-ピペリジノキナゾリン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.66 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 2.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.66 (m, 6H), 1.49 (m, 4H), 1.38 (m, 2H) ;

MS (m/z) : 340 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 4.16 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 2 (87)

2 - (2-ピロリジノエチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル)

## キナゾリン

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.56 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.67 (m, 4H), 1.56 (m, 4H);

MS ( $m/z$ ): 340 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 215;

HPLC 保持時間 (分): 4.41;

HPLC 条件: B。

## 実施例 2 (88)

2- (2-ピペリジノエチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル)

## キナゾリン

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.86 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.37 (m, 2H);

MS ( $m/z$ ): 354 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分): 3.96;

HPLC 条件: B。

## 実施例 2 (89)

2- (3-ジメチルアミノプロピルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.80 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.24 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 2.24 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.86 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.56 (m, 4H);

MS ( $m/z$ ): 328 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 保持時間 (分): 2.96;

HPLC 条件: A。

## 実施例 2 (90)

2- (4-ジメチルアミノブチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.86 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.50 (m, 4H);

MS (m/z): 342 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分): 3.00;

HPLC条件: A。

#### 実施例 2 (91)

4- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) -2- (パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

TLC: R<sub>f</sub> 0.31 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.57 (dt, J = 6.3, 6.3 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.71 (m, 4H), 1.46 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (92)

2- (2-アミノエチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

TLC: R<sub>f</sub> 0.14 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 6.46 (br, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.56 (m, 4H)。

#### 実施例 2 (93)

2- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) -4- (パーヒドロアゾシン-1-イル)

ル) キナゾリン

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1)  
);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.61 (m, 6H), 1.90 (m, 4H), 2.60 (s, 6H), 2.98 (t, J = 6.18 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.18 Hz, 2H), 3.94 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.24 Hz, 1H)。

実施例 2 (94)

4- (3-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル) -2- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) キナゾリン

TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1)  
);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.01 (m, 10H), 2.56 (s, 6H), 2.77 (t, J = 6.73 Hz, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.17 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.10 Hz, 1H)。

実施例 2 (95)

2- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) キナゾリン

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1)  
);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.56 (m, 4H), 1.85 (m, 4H), 2.16 (s, 6H), 2.39 (t, J = 6.87 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 6.23 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.52 Hz, 1H)。

参考例 3

2- [1- (t-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

N, N-ジメチルエチレンジアミンの代わりに 1- (t-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イルメチルアミンを用いて実施例 1 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。



TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.65 (m, 1H), 5.81 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.52 (m, 8H), 1.89 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.46 (s, 9H);

MS (m/z): 376 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

### 実施例 3

2-(ピロリジン-2-イルメチルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

参考例 3 で製造した化合物 (1.06 g) に氷冷下 95% トリフルオロ酢酸水溶液 (20 mL) を加え、混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 9 : 1 → クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80 : 10 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (0.72 g) を得た。

TLC: Rf 0.08 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.48 (m, 6H), 1.73 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.30 Hz, 1H);

MS (FAB, Pos., Glycerin + m-NBA) (m/z): 276 (M + H)<sup>+</sup>。

### 実施例 4

2-(1-ベンジルピロリジン-3-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

参考例 1 で製造した化合物 (4.00 g) と 1-ベンジル-3-アミノピロリジン (4.33 g) を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 2 → クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80 : 10 : 0.6) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (4.85 g) を得た。

TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.50 (m, 4H), 1.74 (m, 5H), 2.21 (m, 1H), 2.60 (dd, J = 9.89, 5.22 Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 9.89, 6.87 Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 5.93 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.73 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

#### 実施例 5

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- (ピロリジン-3-イルアミノ) ピリミジン

実施例 4 で製造した化合物 (4.5 g) のエタノール (150 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下水酸化パラジウム (0.97 g) を加え、水素雰囲気下この混合物を 75℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、ろ過後ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:0.5 → 80:10:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (2.96 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.45 (m, 4H), 1.62 (m, 6H), 1.93 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 11.26, 4.40 Hz, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 5.85 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.42 (m, 1H), 7.72 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

#### 参考例 4

2- (1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

参考例 1 で製造した化合物 (5.74 g) および 1-ベンジルオキシカルボニル-3-アミノピペリジン (6.35 g) の混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: ヘキサン = 1:2 → クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:0.5) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (3.40 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.40 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.80 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.80 (d, J = 6.00 Hz, 1H)。

#### 実施例 6

2- (ピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

アルゴン雰囲気下、参考例 4 で製造した化合物 (5.06 g) のメタノール (150 mL) 溶液にパラジウム-炭素 (1.0 g) を加え、水素雰囲気下混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:0.5  $\rightarrow$  80:10:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (3.02 g) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.18 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.48 (m, 6H), 1.73 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 4.84 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.30 Hz, 1H)。

#### 実施例 6 (1)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- (ピペリジン-4-イルアミノ) ピリミジン

相当する化合物を用いて、実施例 6 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.15 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.27 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.63 (m, 5H), 5.81 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 7.70 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

#### 実施例 7

2-[1-(3-メチルブチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

実施例 3 で製造した化合物 (200 mg) の 1% 酢酸-N, N-ジメチルホル  
ムアミド溶液 (3 mL) に 3-メチルブタナール (93.4 mg) およびトリア  
セトキシ水素化ホウ素ナトリウム (462 mg) を加え、混合物を室温で 8 時間  
攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.5 mL) を加えた。その溶液を予めメタノー  
ル (5 mL x 3 回) で洗浄した PS-スルホン酸樹脂 (アルゴノート社製、製品  
番号 800287、ロット番号 00819、1.43 mmol/g、2.60 g) に注いだ  
。樹脂をメタノール (5 mL x 3 回) で洗浄した。次に、樹脂を 5% トリエチル  
アミン-メタノール溶液 (30 mL) で溶出し、溶出液を濃縮した。残渣を塩化  
メチレン (10 mL) に溶かし、イソシアン酸樹脂 (アルゴノート社製、製品番  
号 800262、ロット番号 00814、1.43 mmol/g、1.00 g) を加え、室  
温で 2 時間反応させた。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し以下の物性値を有する本  
発明化合物 (85 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (塩化メチレン:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1  
);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373 K):  $\delta$  0.79 (d, J = 6.60 Hz, 3H), 0.80 (m, J = 6.60  
Hz, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 1.63 (m, 7H), 1.82 (m, 2H), 2.45 (  
m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.50 (t, J = 5.70 Hz,  
4H), 5.83 (d, J = 6.20 Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.66 (d, J = 6.20 Hz, 1H)  
;

HPLC 保持時間 (分): 4.53;

MS (m/z): 346 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (1) ~ 実施例 7 (375)

相当する化合物を用いて、参考例 1 → 参考例 3 → 実施例 3 → 実施例 7、参考例  
1 → 実施例 4 → 実施例 5 → 実施例 7 または参考例 1 → 参考例 4 → 実施例 6 → 実施  
例 7 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得  
た。

## 実施例 7 (1)

2- [1- (4-メチルベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1.53 (m, 4H), 1.69 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.43 (dd, J = 10.03, 5.08 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 9.89, 7.14 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 4.37 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.90 (d, J = 6.32 Hz, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.65 (d, J = 6.32 Hz, 1H)。

## 実施例 7 (2)

2- [1- (3-メトキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.85 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.43 (m, 4H), 1.68 (m, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 9.34, 5.49 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.79 (t, J = 8.10 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.81 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 7.69 (m, 1H)。

## 実施例 7 (3)

2- (1-シクロヘキシルメチルピロリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

TLC: Rf 0.77 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 373.1K):  $\delta$  0.94 (m, 2H), 1.20 (m, 3H), 1.46 (m, 5H), 1.67 (m, 10H), 2.10 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 2.37 (dd, J = 9.34, 5.22 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 9.07, 6.87 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 6.00 Hz, 4H), 4.26 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.84 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

## 実施例 7 (4)

2-[(3S)-1-イソブチルピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

TLC: Rf 0.70 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.84 (d, J = 6.59 Hz, 6H), 1.44 (m, 4H), 1.62 (m, 5H), 2.09 (m, 4H), 2.25 (dd, J = 9.34, 5.49 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.77 (t, J = 9.00 Hz, 1H), 3.38 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 5.83 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.71 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

#### 実施例 7 (5)

2-[(3R)-1-イソブチルピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

TLC: Rf 0.70 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=80:10:1);

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.84 (d, J = 6.59 Hz, 6H), 1.44 (m, 4H), 1.62 (m, 5H), 2.09 (m, 4H), 2.25 (dd, J = 9.34, 5.49 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.77 (t, J = 9.00 Hz, 1H), 3.38 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 5.83 (d, J = 6.04 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 7.71 (d, J = 6.04 Hz, 1H)。

#### 実施例 7 (6)

2-[1-(2,4,6-トリメトキシベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.13;

MS (m/z): 911 (2M + H)<sup>+</sup>, 456 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

#### 実施例 7 (7)

2-[1-(3-シアノベンジル)ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.94;

MS (m/z): 781 (2M + H)<sup>+</sup>, 391 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

## 実施例 7 (8)

2- [1- (3-メチルブチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.34 ;

MS ( $m/z$ ) : 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

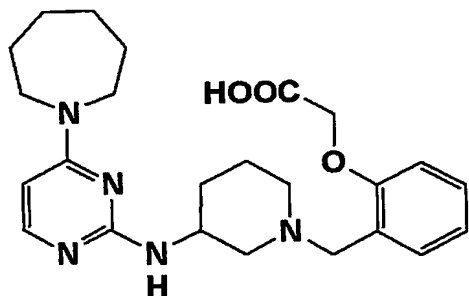
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (9)

2- [1- (2-カルボキシメチルオキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0428】

【化80】



【0429】

HPLC 保持時間 (分) : 3.04 ;

MS ( $m/z$ ) : 879 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 440 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (10)

2- [1- (4-ジメチルアミノベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.20 ;

MS ( $m/z$ ) : 817 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 134 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (11)

2- [1- (3-フェノキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (

パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.50 ;

MS ( $m/z$ ) : 915 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (12)

2- (1-カルボキシメチルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 2.81 ;

MS ( $m/z$ ) : 667 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 334 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (13)

2- [1- (シクロプロピルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.98 ;

MS ( $m/z$ ) : 659 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (14)

2- [1- (3-メチルチオプロピル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.93 ;

MS ( $m/z$ ) : 364 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (15)

2- [1- (キノリン-2-イルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.92 ;

MS ( $m/z$ ) : 833 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 417 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (16)



2- [1- [(Z)-デカ-4-エニル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ;

MS (m/z) : 827 (2M + H)<sup>+</sup>, 414 (M + H)<sup>+</sup>, 207.5 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 7 (17)

2- [1- (3-フェニルプロピル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パ  
ーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.34 ;

MS (m/z) : 787 (2M + H)<sup>+</sup>, 394 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (18)

2- (1-ブチルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン  
-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.23 ;

MS (m/z) : 332 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (19)

2- (1-ベンジルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン  
-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

MS (m/z) : 731 (2M + H)<sup>+</sup>, 366 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (20)

2- [1- [(E)-3- (4-ジメチルアミノフェニル) -2-プロペニル]  
ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミ  
ジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.36 ;

MS (m/z) : 869 (2M + H)<sup>+</sup>, 435 (M + H)<sup>+</sup>, 160 ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (21)

2-[1-[(E)-3-(2-フリル)-2-プロペニル] ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.03;

MS(m/z): 763 (2M + H)<sup>+</sup>, 382 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (22)

2-[1-(3-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間(分): 3.43;

MS(m/z): 763 (2M + H)<sup>+</sup>, 382 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (23)

2-[1-(2-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.11;

MS(m/z): 763 (2M + H)<sup>+</sup>, 382 (M + H)<sup>+</sup>;

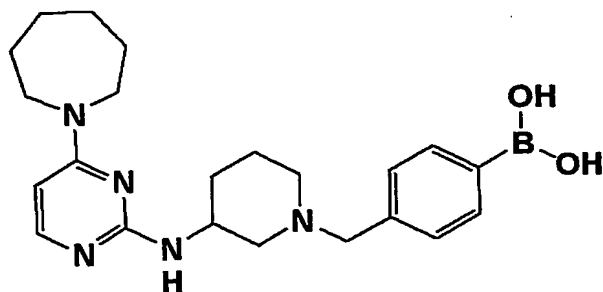
HPLC条件: B。

実施例 7 (24)

2-[1-(4-ジヒドロキシボリルベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0430】

【化81】



## 【0431】

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

MS (m/z) : 410 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (25)

2 - [1 - (4 - ヘプチルオキシベンジル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.70 ;

MS (m/z) : 959 (2M + H)<sup>+</sup>, 480 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 7 (26)

2 - [1 - (ベンゾ [b] フラン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.14 ;

MS (m/z) : 811 (2M + H)<sup>+</sup>, 406 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (27)

2 - [1 - (3 - メチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.56 ;

MS (m/z) : 871 (2M + H)<sup>+</sup>, 436 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (28)

2 - [1 - (3, 7 - ジメチルオクタ - 6 - エニル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.48 ;

MS (m/z) : 827 (2M + H)<sup>+</sup>, 414 (M + H)<sup>+</sup>, 207.5 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 7 (29)

2- [1- (4-ピロリジノベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.56 ;

MS (m/z) : 869 (2M + H)<sup>+</sup>, 435 (M + H)<sup>+</sup>, 160 ;

HPLC 条件 : B。

#### 実施例 7 (30)

2- [1- [3- (4-t-ブチルフェニル) -2-メチルプロピル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.58 ;

MS (m/z) : 927 (2M + H)<sup>+</sup>, 464 (M + H)<sup>+</sup>, 232.5 ;

HPLC 条件 : A。

#### 実施例 7 (31)

2- [1- (2-ベンジルオキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.48 ;

MS (m/z) : 943 (2M + H)<sup>+</sup>, 472 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

#### 実施例 7 (32)

2- [1- [3, 5-ジ- (t-ブチル) -4-ヒドロキシベンジル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.76 ;

MS (m/z) : 987 (2M + H)<sup>+</sup>, 494 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

#### 実施例 7 (33)

2- [1- [3- (4-イソプロピルフェニル) -2-メチルプロピル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 5.06 ;

MS (m/z) : 899 (2M + H)<sup>+</sup>, 450 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (34)

2 - [1 - [3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) ベンジル] ピペリジン - 3 - イル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.52 ;

MS ( $m/z$ ) : 578 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (35)

2 - [1 - (3 - オクチルオキシベンジル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4  
- (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.81 ;

MS ( $m/z$ ) : 987 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 494 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 276, 219 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 7 (36)

2 - [1 - (3, 5, 5 - トリメチルヘキシル) ピペリジン - 3 - イルアミノ]  
- 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.43 ;

MS ( $m/z$ ) : 803 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 402 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 201.5 ;

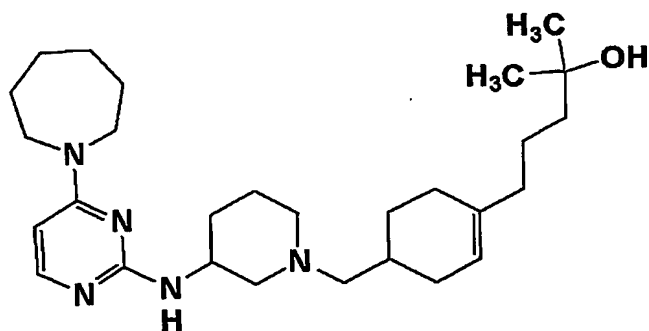
HPLC 条件 : A。

## 実施例 7 (37)

2 - [1 - [5 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル) - 1, 2, 3, 4 -  
テトラヒドロベンゼン - 2 - イルメチル] ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 -  
(パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0432】

## 【化 8 2】



## 【0 4 3 3】

HPLC保持時間 (分) : 4.42 ;

MS (m/z) : 939 (2M + H)<sup>+</sup>, 470 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

実施例 7 (3 8)

2 - [1 - (5 - ヒドロキシペンチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 3.50 ;

MS (m/z) : 362 (M + H)<sup>+</sup> ;

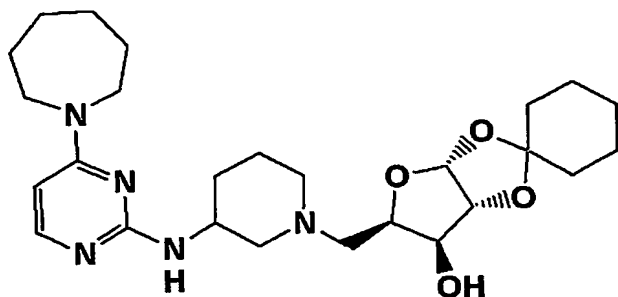
HPLC条件 : B。

実施例 7 (3 9)

2 - [1 - [(1R, 2S, 3R, 5R) - 2 - ヒドロキシ - 4, 6, 8 - トリオキサスピロ [ビスクロ [3. 3. 0] オクタン - 7, 1' - シクロヘキサン] - 3 - イルメチル] ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

## 【0 4 3 4】

## 【化 83】



## 【0435】

HPLC 保持時間 (分) : 3.81 ;

MS (m/z) : 975 (2M + H)<sup>+</sup>, 488 (M + H)<sup>+</sup>, 290 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (40)

2 - [1 - (3 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) ピペリジン - 3 - イル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) プリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.76 ;

MS (m/z) : 863 (2M + H)<sup>+</sup>, 432 (M + H)<sup>+</sup>, 290 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (41)

2 - [1 - (4 - t - ブチルベンジル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) プリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.68 ;

MS (m/z) : 843 (2M + H)<sup>+</sup>, 422 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (42)

2 - [1 - (ベンゾ - 1, 4 - ジオキサン - 6 - イルメチル) ピペリジン - 3 - イル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) プリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.98 ;

MS (m/z) : 847 (2M + H)<sup>+</sup>, 424 (M + H)<sup>+</sup> ;

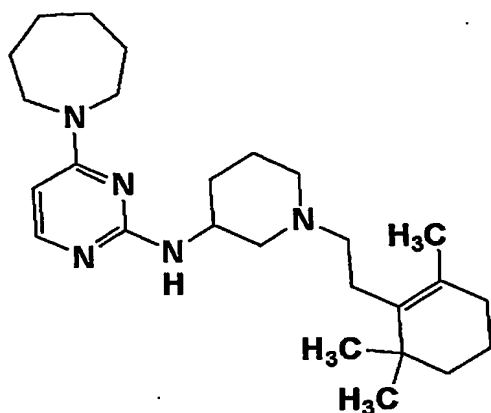
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (43)

2- [1- [2- (1, 1, 5-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-6-イル) エチル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0436】

【化84】



【0437】

HPLC 保持時間 (分) : 3.48 ;

MS ( $m/z$ ) : 851 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 426 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 7 (44)

2- [1- [4- (3-ジメチルアミノプロピルオキシ) ベンジル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.17 ;

MS ( $m/z$ ) : 933 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 467 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (45)

2- [1- (2-フリルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.82 ;

MS ( $m/z$ ) : 711 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。



## 実施例 7 (46)

2- (1-イソブチルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.29 ;

MS ( $m/z$ ) : 663 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 332 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (47)

2- (1-シクロヘキシルメチルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.86 ;

MS ( $m/z$ ) : 743 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 372 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (48)

2- [1- (2-チアゾリルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.65 ;

MS ( $m/z$ ) : 745 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 373 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (49)

2- [1- (4-アセチルアミノベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.56 ;

MS ( $m/z$ ) : 845 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 423 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (50)

2- [1- (2-メトキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

MS ( $m/z$ ) : 791 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (51)

2-[1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分): 4.06;

MS ( $m/z$ ): 791 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (52)

2-[1-(4-フェニルベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分): 4.55;

MS ( $m/z$ ): 883 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 442 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

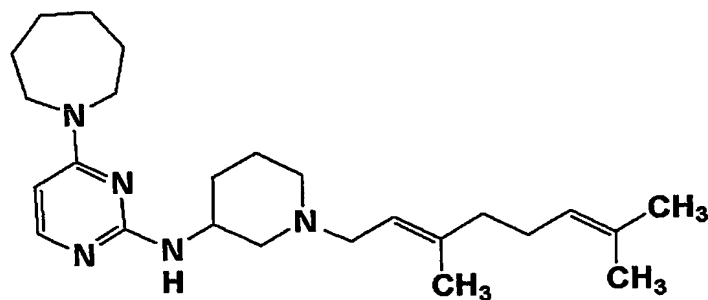
HPLC条件: B。

実施例 7 (53)

2-[1-[(2E)-3,7-ジメチルオクター-2,6-ジエニル] ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0438】

【化85】



【0439】

HPLC保持時間 (分): 4.95;

MS ( $m/z$ ): 823 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 412 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (54)

2-[1-(4-ジエチルアミノベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-  
-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.55;

MS(m/z): 873 (2M + H)<sup>+</sup>, 437 (M + H)<sup>+</sup>, 162;

HPLC条件: B。

実施例 7 (55)

2-[1-(2-エチルヘキシル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間(分): 3.36;

MS(m/z): 775 (2M + H)<sup>+</sup>, 388 (M + H)<sup>+</sup>, 276, 194;

HPLC条件: A。

実施例 7 (56)

2-[1-(3-フルオロベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.18;

MS(m/z): 767 (2M + H)<sup>+</sup>, 384 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (57)

2-[1-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間(分): 3.29;

MS(m/z): 320 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (58)

2-[1-(1-ナフチルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.54;

MS(m/z): 831 (2M + H)<sup>+</sup>, 416 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

## 実施例 7 (59)

2- [1- (3-ニトロベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

MS ( $m/z$ ) : 821 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 411 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (60)

2- (1-プロピルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.01 ;

MS ( $m/z$ ) : 635 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 318 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

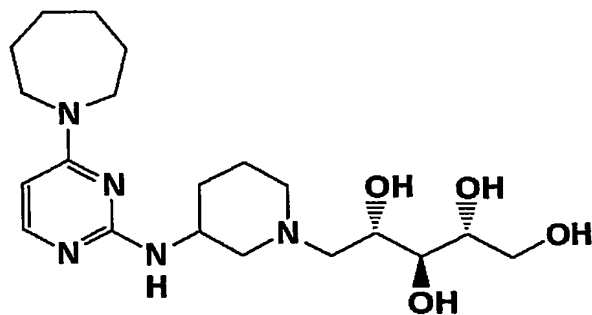
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (61)

2- [1- [ (2S, 3S, 4R) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0440】

【化86】



【0441】

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS ( $m/z$ ) : 819 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (62)

2-[1-(2-チエノメチル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.05 ;

MS ( $m/z$ ) : 743 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 372 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (63)

2-[1-(4-クロロベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.35 ;

MS ( $m/z$ ) : 801 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (64)

2-[1-(2,3-ジメトキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

MS ( $m/z$ ) : 426 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

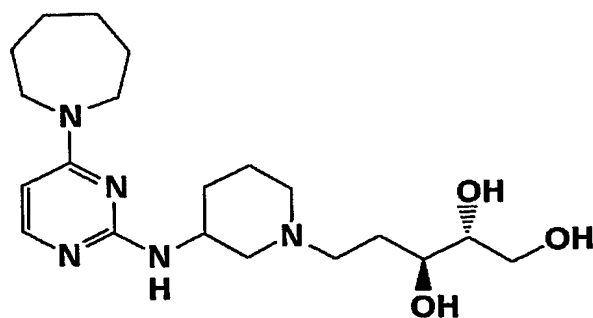
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (65)

2-[1-[(3S, 4R)-3,4,5-トリヒドロキシペンチル] ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0442】

【化87】



【0443】

HPLC 保持時間 (分) : 3.18 ;

MS (m/z) : 787 (2M + H)<sup>+</sup>, 394 (M + H)<sup>+</sup> ;

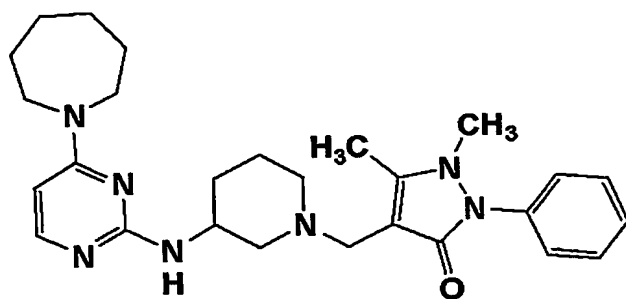
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (66)

2- [1- (1, 5-ジメチル-2-フェニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0444】

【化88】



【0445】

HPLC 保持時間 (分) : 3.52 ;

MS (m/z) : 951 (2M + H)<sup>+</sup>, 476 (M + H)<sup>+</sup> ;

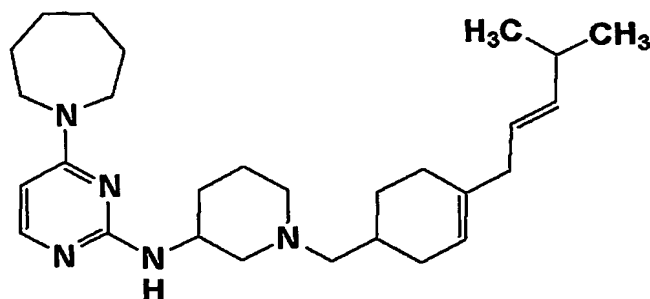
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (67)

2- [1- [5- [(E)-4-メチルペンタ-2-エニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0446】

## 【化 89】



## 【0447】

HPLC 保持時間 (分) : 3.57 ;

MS ( $m/z$ ) : 903 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 452 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 276 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 7 (68)

2- [1- (4-ヘキシルオキシ-3-メトキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.76 ;

MS ( $m/z$ ) : 991 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 496 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (69)

2- [1- (4-フルオロベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.16 ;

MS ( $m/z$ ) : 767 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

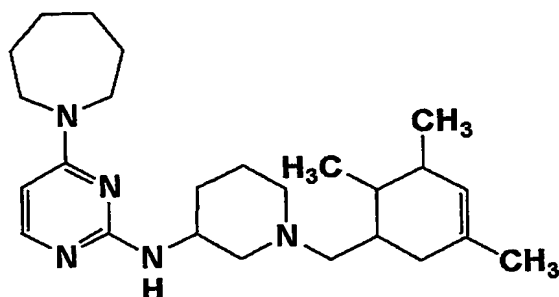
HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (70)

2- [1- (1, 2, 5-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-3-イルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

## 【0448】

## 【化90】



## 【0449】

HPLC保持時間 (分) : 5.11;

MS ( $m/z$ ) : 823 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 412 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

## 実施例 7 (71)

2-[1-(3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.04;

MS ( $m/z$ ) : 919 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 460 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

## 実施例 7 (72)

2-[1-(2-ベンジルオキシエチル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.06;

MS ( $m/z$ ) : 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

## 実施例 7 (73)

2-[1-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.29;

MS ( $m/z$ ) : 502 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;



HPLC条件：B。

実施例 7 (74)

2 - [1 - (3 - ベンジルオキシベンジル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4  
- (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.45 ;

MS (m/z) : 943 (2M + H)<sup>+</sup>, 472 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

実施例 7 (75)

2 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4  
- (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.44 ;

MS (m/z) : 943 (2M + H)<sup>+</sup>, 472 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

実施例 7 (76)

2 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 -  
(パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.51 ;

MS (m/z) : 915 (2M + H)<sup>+</sup>, 458 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

実施例 7 (77)

2 - [2 - [N - メチル - N - (2, 4, 6 - トリメトキシベンジル) アミノ]  
エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.16 ;

MS (m/z) : 430 (M + H)<sup>+</sup>, 416 ;

HPLC条件：B。

実施例 7 (78)

2 - [2 - [N - メチル - N - (3 - メチルブチル) アミノ] エチルアミノ] -  
4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.26 ;

MS ( $m/z$ ): 320 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (79)

2 - [2 - [N - (2 - カルボキシメチルオキシベンジル) - N - メチルアミノ]  
] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 2.97;

MS ( $m/z$ ): 827 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 414 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (80)

2 - [2 - [N - (4 - ジメチルアミノベンジル) - N - メチルアミノ] エチル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.11;

MS ( $m/z$ ): 383 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 134;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (81)

2 - [2 - (N - カルボキシメチル - N - メチルアミノ) エチルアミノ] - 4 -  
(パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 2.77;

MS ( $m/z$ ): 615 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 308 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (82)

2 - [2 - (N - シクロプロピルメチル - N - メチルアミノ) エチルアミノ] -  
4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.88;

MS ( $m/z$ ): 304 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (83)

2 - [2 - [N - メチル - N - (3 - メチルチオプロピル) アミノ] エチルアミ  
ノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.86 ;

MS (m/z) : 338 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (84)

2 - [2 - [N - (3 - カルボキシプロピル) - N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 2.81 ;

MS (m/z) : 671 (2M + H)<sup>+</sup>, 336 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (85)

2 - [2 - [N - (2, 6 - ジメチルヘプタ - 5 - エニル) - N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.84 ;

MS (m/z) : 374 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (86)

2 - [2 - [N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.41 ;

MS (m/z) : 320 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (87)

2 - [2 - [N - [(Z) - デカ - 4 - エニル] - N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 5.13 ;

MS (m/z) : 388 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (88)

2 - [2 - [N - メチル - N - (3 - フェニルプロピル) アミノ] エチルアミノ]

] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.22 ;

MS ( $m/z$ ) : 368 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (89)

2 - [ 2 - (N-ブチル-N-メチルアミノ) エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

MS ( $m/z$ ) : 306 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (90)

2 - [ 2 - (N-ベンジル-N-メチルアミノ) エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.05 ;

MS ( $m/z$ ) : 340 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (91)

2 - [ 2 - [ N - [ (E) - 3 - (4-ジメチルアミノフェニル) - 2-プロペニル ] - N-メチルアミノ ] エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.26 ;

MS ( $m/z$ ) : 817 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

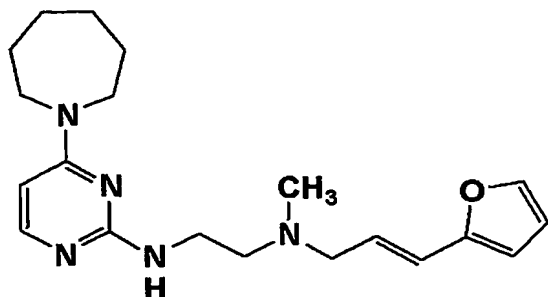
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (92)

2 - [ 2 - [ N - [ (E) - 3 - (2-フリル) - 2-プロペニル ] - N-メチルアミノ ] エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0450】

## 【化91】



## 【0451】

HPLC保持時間 (分) : 3.95 ;

MS ( $m/z$ ) : 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

## 実施例 7 (93)

2 - [ 2 - [ N - ( 3 - ヒドロキシベンジル ) - N - メチルアミノ ] エチルアミノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

MS ( $m/z$ ) : 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 262 ;

HPLC条件 : B。

## 実施例 7 (94)

2 - [ 2 - [ N - ( 2 - ヒドロキシベンジル ) - N - メチルアミノエチルアミノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 3.95 ;

MS ( $m/z$ ) : 711 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

## 実施例 7 (95)

2 - [ 2 - [ 3 - N - ( 4 - ヘプチルオキシベンジル ) - N - メチルアミノエチルアミノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 5.11 ;

MS ( $m/z$ ) : 454 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

## 実施例 7 (96)

2 - [2 - [N - (3, 7 - ジメチルオクタ - 6 - エニル) - N - メチルアミノ]  
] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.98 ;

MS (m/z) : 388 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (97)

2 - [2 - [N - メチル - N - (4 - ピロリジノベンジル) アミノ] エチルアミ  
ノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.46 ;

MS (m/z) : 409 (M + H)<sup>+</sup>, 160 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (98)

2 - [2 - [N - [3 - (4 - t - ブチルフェニル) - 2 - メチルプロピル] -  
N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピ  
リミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.99 ;

MS (m/z) : 438 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (99)

2 - [2 - [N - (2 - ベンジルオキシベンジル) - N - メチルアミノ] エチル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.37 ;

MS (m/z) : 446 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (100)

2 - [2 - [N - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロピル]  
- N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル)  
ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.89 ;

MS ( $m/z$ ) : 424 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (101)

2 - [ 2 - [ N - [ 3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) ベンジル ] - N - メチルアミノ ] エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;

MS ( $m/z$ ) : 552 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (102)

2 - [ 2 - [ N - ( 4 - オクチルオキシベンジル ) - N - メチルアミノ ] エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.71 ;

MS ( $m/z$ ) : 468 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 219 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 7 (103)

2 - [ 2 - [ N - メチル - N - ( 3, 5, 5 - トリメチルヘキシル ) アミノ ] エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.98 ;

MS ( $m/z$ ) : 376 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (104)

2 - [ 2 - [ N - [ 5 - ( 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゼン - 2 - イルメチル ] - N - メチルアミノ ] エチルアミノ ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.27 ;

MS ( $m/z$ ) : 444 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (105)

2 - [2 - [N - (5 - ヒドロキシペンチル) - N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.43 ;

MS (m/z) : 336 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (106)

2 - [2 - [N - メチル - N - (3 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) アミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.68 ;

MS (m/z) : 811 (2M + H)<sup>+</sup>, 406 (M + H)<sup>+</sup>, 278 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (107)

2 - [2 - [N - (4 - t - ブチルベンジル) - N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.57 ;

MS (m/z) : 396 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (108)

2 - [2 - [N - (ベンゾ - 1, 4 - ジオキサン - 6 - イルメチル) - N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.91 ;

MS (m/z) : 795 (2M + H)<sup>+</sup>, 398 (M + H)<sup>+</sup>, 292 ;

HPLC 条件 : B。

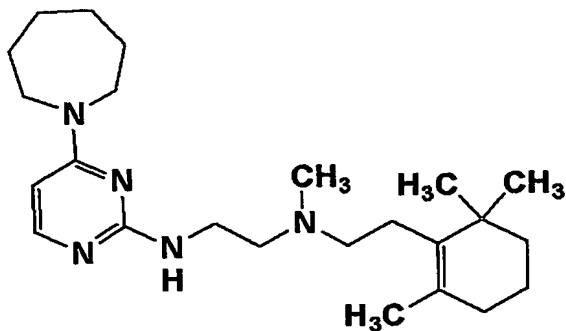
実施例 7 (109)

2 - [2 - [N - メチル - N - [2 - (1, 1, 5 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゼン - 6 - イル) エチル] アミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0452】



## 【化 9 2】



## 【0 4 5 3】

HPLC 保持時間 (分) : 5.03 ;

MS ( $m/z$ ) : 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 118 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (1 1 0)

2 - [ 2 - [ N - ( 2 - フリルメチル ) - N - メチルアミノ ] エチルアミノ ] -  
4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.78 ;

MS ( $m/z$ ) : 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 250 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (1 1 1)

2 - [ 2 - [ N - ( 4 - ジエチルアミノベンジル ) - N - メチルアミノ ] エチル  
アミノ ] - 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.45 ;

MS ( $m/z$ ) : 411 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 162 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (1 1 2)

2 - [ 2 - [ N - ( 2 - エチルヘキシル ) - N - メチルアミノ ] エチルアミノ ]  
- 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.94 ;

MS ( $m/z$ ) : 362 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (113)

2 - [2 - [N-メチル-N-(ナフタレン-1-イルメチル) アミノ] エチル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.36 ;

MS (m/z) : 390 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (114)

2 - [2 - (N-メチル-N-プロピルアミノ) エチルアミノ] - 4 - (パーヒ  
ドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.92 ;

MS (m/z) : 292 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (115)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [2 - [N-メチル-N-[(2  
S, 3 S, 4 R) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチル] アミノ] エチ  
ルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.08 ;

MS (m/z) : 384 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (116)

2 - [2 - [N-(2, 3-ジメトキシベンジル) - N-メチルアミノ] エチル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.00 ;

MS (m/z) : 400 (M + H)<sup>+</sup>, 118 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (117)

2 - [2 - [N-メチル-N-[(3 S, 4 R) - 3, 4, 5-トリヒドロキシ  
ペンチル] アミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピ  
リミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.13 ;

MS (m/z) : 735 (2M + H)<sup>+</sup>, 368 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (118)

2 - [2 - [N - (1, 5 - ジメチル - 2 - フェニル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジ  
ヒドロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメチル) - N - メチルアミノ] エチルアミ  
ノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.48 ;

MS (m/z) : 450 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (119)

2 - [2 - [N - [5 - [(E) - 4 - メチルペンタ - 2 - エニル] - 1, 2,  
3, 4 - テトラヒドロベンゼン - 2 - イルメチル] - N - メチルアミノ] エチル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.50 ;

MS (m/z) : 426 (M + H)<sup>+</sup>, 358, 208 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 7 (120)

2 - [2 - [N - メチル - N - (1, 2, 5 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テ  
トラヒドロベンゼン - 3 - イルメチル) アミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒ  
ドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.88 ;

MS (m/z) : 386 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (121)

2 - [2 - [N - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチ  
ル) - N - メチルアミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イ  
ル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.95 ;

MS ( $m/z$ ): 867 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 434 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (122)

2 - [2 - [N - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンジル) - N - メチル  
アミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.21;

MS ( $m/z$ ): 951 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 476 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (123)

2 - [2 - [N - (4 - ベンジルオキシベンジル) - N - メチルアミノ] エチル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.35;

MS ( $m/z$ ): 446 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (124)

2 - [1 - (2, 4, 6 - トリメトキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチル  
アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.86;

MS ( $m/z$ ): 456 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (125)

2 - [1 - (2 - カルボキシメチルオキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチ  
ルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.04;

MS ( $m/z$ ): 879 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 440 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (126)

2 - [1 - (4 - ジメチルアミノベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ  
] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.38 ;

MS ( $m/z$ ) : 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 134 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (127)

2 - [1 - (3 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] -

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.58 ;

MS ( $m/z$ ) : 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (128)

2 - [1 - [(E) - 2 - メチル - 2 - ブテニル] ピロリジン - 2 - イルメチル

アミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.50 ;

MS ( $m/z$ ) : 344 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (129)

2 - (1 - カルボキシメチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (パー

ヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 2.83 ;

MS ( $m/z$ ) : 667 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 334 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (130)

2 - (1 - シクロプロピルメチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (

パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.11 ;

MS ( $m/z$ ) : 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (131)

2 - [1 - (3 - メチルチオプロピル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] -

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

MS ( $m/z$ ) : 364 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 276 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (132)

2- [1- (2, 6-ジメチル-ヘプタ-5-エニル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ;

MS ( $m/z$ ) : 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 276, 200.5 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 7 (133)

2- (1-ネオペンチルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.71 ;

MS ( $m/z$ ) : 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (134)

2- [1- [(Z)-デカ-4-エニル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.49 ;

MS ( $m/z$ ) : 414 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 207.5 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 7 (135)

2- [1- (3-フェニルプロピル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.46 ;

MS ( $m/z$ ) : 394 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (136)

2- (1-ブチルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.36 ;

MS (m/z) : 332 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (137)

2- (1-ベンジルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.26 ;

MS (m/z) : 366 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (138)

2- [1- [ (E) -3- (4-ジメチルアミノフェニル) -2-プロペニル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.54 ;

MS (m/z) : 435 (M + H)<sup>+</sup>, 160 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (139)

2- [1- [ (E) -3- (2-フリル) -2-プロペニル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

MS (m/z) : 382 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (140)

2- [1- (3-ヒドロキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.62 ;

MS (m/z) : 763 (2M + H)<sup>+</sup>, 382 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (141)

2- [1- (2-ヒドロキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -  
4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.12 ;

MS (m/z) : 382 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

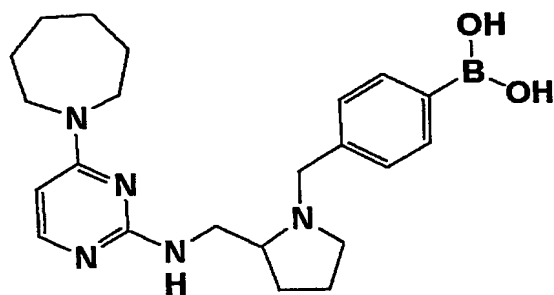
HPLC条件: B。

実施例 7 (142)

2- [1- (4-ジヒドロキシボリルベンジル) ピロリジン-2-イルメチルア  
ミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0454】

【化93】



【0455】

HPLC保持時間 (分) : 3.20 ;

MS (m/z) : 410 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (143)

2- [1- (4-ヘプチルオキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ]  
]-4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

MS (m/z) : 480 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

HPLC条件: A。

実施例 7 (144)

2- [1- (3-メチルベンズ [b] チオフェン-2-イルメチル) ピロリジン



－2－イルメチルアミノ]－4－(パーヒドロアゼピン－1－イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.63 ;

MS (m/z) : 436 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (145)

2－[1－(3, 7－ジメチルオクタ－6－エニル) ピロリジン－2－イルメチルアミノ]－4－(パーヒドロアゼピン－1－イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.43 ;

MS (m/z) : 414 (M + H)<sup>+</sup>, 207.5 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 7 (146)

2－[1－(4－ピロリジノベンジル) ピロリジン－2－イルメチルアミノ]－4－(パーヒドロアゼピン－1－イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.83 ;

MS (m/z) : 435 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (147)

2－[1－[3－(4－t－ブチルフェニル)－2－メチルプロピル] ピロリジン－2－イルメチルアミノ]－4－(パーヒドロアゼピン－1－イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ;

MS (m/z) : 464 (M + H)<sup>+</sup>, 232.5 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 7 (148)

2－[1－(2－ベンジルオキシベンジル) ピロリジン－2－イルメチルアミノ]－4－(パーヒドロアゼピン－1－イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.58 ;

MS (m/z) : 472 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (149)

2-[1-[3-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロピル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.46;

MS (m/z): 450 (M + H)<sup>+</sup>, 225.5;

HPLC 条件: A。

## 実施例 7 (150)

2-[1-[3, 4-ビス (ベンジルオキシ) ベンジル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.72;

MS (m/z): 578 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

## 実施例 7 (151)

2-[1-[5-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル]ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.58;

MS (m/z): 470 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

## 実施例 7 (152)

2-[1-(5-ヒドロキシペンチル)ピロリジン-2-イルメチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.58;

MS (m/z): 362 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

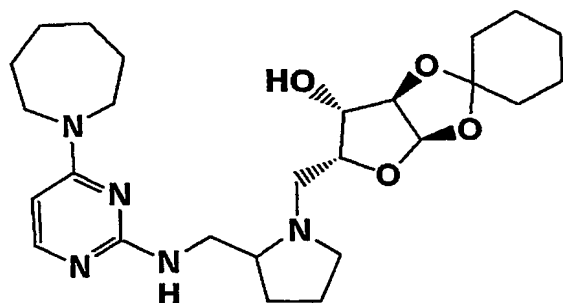
## 実施例 7 (153)

2-[1-[(1R, 2S, 3R, 5R)-2-ヒドロキシ-4, 6, 8-トリオキサスピロ [ビシクロ [3.3.0] オクタン-7, 1'-シクロヘキサン]

－3－イルメチル] ピロリジン－2－イルアミノ] －4－ (パーヒドロアゼピン  
－1－イル) ピリミジン

【0456】

【化94】



【0457】

HPLC保持時間 (分) : 3.99 ;

MS (m/z) : 488 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

HPLC条件 : B。

実施例7 (154)

2－ [1－ (3－フェニルピラゾール－4－イルメチル) ピロリジン－2－イル  
メチルアミノ] －4－ (パーヒドロアゼピン－1－イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 3.79 ;

MS (m/z) : 863 (2M + H)<sup>+</sup>, 432 (M + H)<sup>+</sup>, 290 ;

HPLC条件 : B。

実施例7 (155)

2－ [1－ (4－t－ブチルベンジル) ピロリジン－2－イルメチルアミノ] －  
4－ (パーヒドロアゼピン－1－イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.83 ;

MS (m/z) : 422 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

実施例7 (156)

2－ [1－ (1, 4－ベンゾジオキサン－6－イルメチル) ピロリジン－2－イ  
ルアミノ] 4－ (パーヒドロアゼピン－1－イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

MS (m/z) : 424 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (157)

2 - [1 - [2 - (1, 1, 5 - トリメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゼン - 6 - イル) エチル] ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.41 ;

MS (m/z) : 426 (M + H)<sup>+</sup>, 276, 213.5 ;

HPLC 条件 : A。

実施例 7 (158)

2 - [1 - [4 - (3, 3 - ジメチルアミノプロピルオキシ) ベンジル] ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.36 ;

MS (m/z) : 467 (M + H)<sup>+</sup>, 234 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (159)

2 - [1 - (2 - フリルメチル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.94 ;

MS (m/z) : 356 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (160)

2 - (1 - イソブチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.48 ;

MS (m/z) : 332 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (161)

2 - (1 - シクロヘキシルメチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 5.06 ;

MS (m/z) : 372 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (162)

2 - [1 - (4 - アセチルアミノベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.65 ;

MS (m/z) : 845 (2M + H)<sup>+</sup>, 423 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (163)

2 - [1 - (2 - メトキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.32 ;

MS (m/z) : 396 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (164)

2 - [1 - (4 - メトキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.19 ;

MS (m/z) : 396 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (165)

2 - [1 - (4 - フェニルベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.66 ;

MS (m/z) : 442 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (166)

2- [1- [(2E)-3, 7-ジメチルオクター-2, 6-ジエニル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分): 3.40;

MS (m/z): 412 (M + H)<sup>+</sup>, 276;

HPLC条件: A。

実施例 7 (167)

2- [1- (4-ジエチルアミノベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分): 4.78;

MS (m/z): 437 (M + H)<sup>+</sup>, 162;

HPLC条件: B。

実施例 7 (168)

2- [1- (2-エチルヘキシル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分): 3.31;

MS (m/z): 388 (M + H)<sup>+</sup>, 194.5;

HPLC条件: A。

実施例 7 (169)

2- [1- (ナフタレン-1-イルメチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分): 4.56;

MS (m/z): 416 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (170)

2- (1-プロピルピロリジン-2-イルメチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.14 ;

MS (m/z) : 318 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (171)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - [(2S, 3S, 4R) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.18 ;

MS (m/z) : 410 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (172)

2 - [1 - (2-チエニルメチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

MS (m/z) : 372 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (173)

2 - [1 - (4-クロロベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.47 ;

MS (m/z) : 400 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (174)

2 - [1 - (2, 3-ジメトキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.25 ;

MS (m/z) : 426 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (175)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- [(3S, 4R) -3, 4, 5-トリヒドロキシペンチル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.21 ;

MS (m/z) : 787 (2M + H)<sup>+</sup>, 394 (M + H)<sup>+</sup> ;

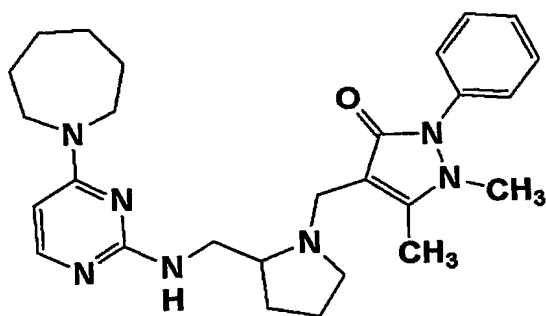
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (176)

2- [1- (1, 5-ジメチル-2-フェニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルメチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0458】

【化95】



【0459】

HPLC 保持時間 (分) : 3.68 ;

MS (m/z) : 476 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (177)

2- [1- [5- [(E) -4-メチル-2-ペンテニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.53 ;

MS (m/z) : 452 (M + H)<sup>+</sup>, 384, 226.5 ;

HPLC 条件 : A。



## 実施例 7 (178)

2- [1- (4-ヘキシロキシ-3-メトキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.86 ;

MS (m/z) : 496 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (179)

2- [1- (4-フルオロベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.27 ;

MS (m/z) : 384 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (180)

2- [1- (1, 2, 5-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-3-イルメチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.32 ;

MS (m/z) : 412 (M + H)<sup>+</sup>, 206.5 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 7 (181)

2- [1- (3, 5-ジメチル-1-フェニルピラゾール-4-イルメチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.15 ;

MS (m/z) : 460 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (182)

2- [1- (4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.40 ;

MS (m/z) : 502 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (183)

2 - [1 - (3 - ベンジルオキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ]  
- 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.56 ;

MS (m/z) : 472 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (184)

2 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ]  
- 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.57 ;

MS (m/z) : 472 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (185)

2 - [1 - (4 - フェノキシベンジル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] -  
4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.63 ;

MS (m/z) : 458 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (186)

2 - [2 - [N - [(E) - 2 - プテニル] - N - メチル] エチルアミノ] - 4  
- (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.98 ;

MS (m/z) : 304 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (187)

2 - [2 - (N - メチル - N - ペンチル) エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロア

ゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.35 ;

MS (m/z) : 320 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (188)

2 - [2 - [N-メチル-N- [(E) - 2-ペンテニル] アミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.18 ;

MS (m/z) : 318 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (189)

2 - [2 - [N- (2-エチルブチル) - N-メチル] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.55 ;

MS (m/z) : 334 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (190)

2 - [2 - (N-ヘキシル-N-メチル) エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.56 ;

MS (m/z) : 334 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (191)

2 - [2 - [N-メチル-N- (2-メチルペンチル) アミノ] エチルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.56 ;

MS (m/z) : 334 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (192)

2-[2-[N-[(E)-2-ヘキセニル]-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.37;

MS(m/z): 332 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (193)

2-[2-[N-(3,3-ジメチルブチル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.37;

MS(m/z): 334 (M + H)<sup>+</sup>;

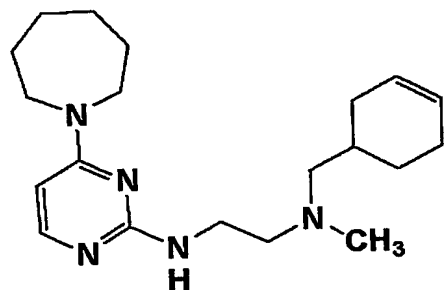
HPLC条件: B。

実施例 7 (194)

2-[2-[N-(1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0460】

【化96】



【0461】

HPLC保持時間(分): 4.37;

MS(m/z): 344 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (195)

2-[2-[N-(2,3-ジメチルペンチル)-N-メチルアミノ]エチルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.71 ;

MS ( $m/z$ ) : 348 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

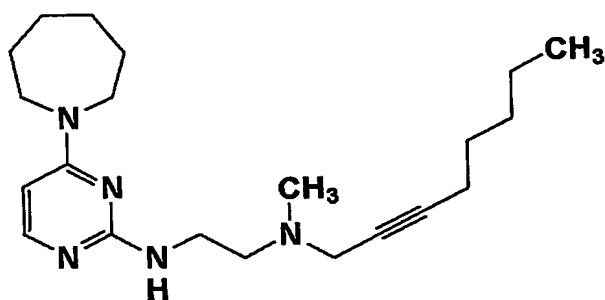
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (196)

2 - [ 2 - [ N - メチル - ( N - 2 - オクチニル ) アミノ ] エチルアミノ ] - 4  
- ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

【0462】

【化 97】



【0463】

HPLC 保持時間 (分) : 4.47 ;

MS ( $m/z$ ) : 358 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (197)

2 - [ 2 - [ N - メチル - N - ( 2 - プロピルペンチル ) アミノ ] エチルアミノ ]  
- 4 - ( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.96 ;

MS ( $m/z$ ) : 362 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (198)

2 - [ 1 - ( 2 - メトキシエチル ) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ ] - 4 -  
( パーヒドロアゼピン - 1 - イル ) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.68 ;

MS ( $m/z$ ) : 334 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (199)

2 - [1 - [(E) - 2 - ブテニル] ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4  
- (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.23 ;

MS (m/z) : 330 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (200)

2 - (1 - ペンチルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (パーヒドロア  
ゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.62 ;

MS (m/z) : 346 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (201)

2 - [1 - [(E) - 2 - ペンテニル] ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] -  
4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.45 ;

MS (m/z) : 344 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (202)

2 - [1 - (2 - エチルブチル) ピロリジン - 2 - イルメチルアミノ] - 4 - (  
パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.91 ;

MS (m/z) : 360 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (203)

2 - (1 - ヘキシルピロリジン - 2 - イルメチルアミノ) - 4 - (パーヒドロア  
ゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.91 ;

MS (m/z) : 360 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (204)

2- [1- (2-メチルペンチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.93;

MS (m/z) : 360 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (205)

2- [1- [(E)-2-ヘキセニル] ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -  
4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.68;

MS (m/z) : 358 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (206)

2- [1- (3, 3-ジメチルブチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ] -  
4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.65;

MS (m/z) : 360 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (207)

2- [1- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル) ピロリ  
ジン-2-イルメチルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミ  
ジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.71;

MS (m/z) : 370 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (208)

2- [1- (2, 3-ジメチルペンチル) ピロリジン-2-イルメチルアミノ]

－4－（パーヒドロアゼピン－1－イル）ピリミジン

HPLC 保持時間（分）：5.11；

MS ( $m/z$ )：374 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

HPLC 条件：B。

実施例 7（209）

2－[1－（2－オクチニル）ピロリジン－2－イルメチルアミノ]－4－（パーヒドロアゼピン－1－イル）ピリミジン

HPLC 保持時間（分）：4.68；

MS ( $m/z$ )：384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

HPLC 条件：B。

実施例 7（210）

2－[1－（2－プロピルペンチル）ピロリジン－2－イルメチルアミノ]－4－（パーヒドロアゼピン－1－イル）ピリミジン

HPLC 保持時間（分）：4.94；

MS ( $m/z$ )：388 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

HPLC 条件：B。

実施例 7（211）

2－[1－（2－メトキシエチル）ピロリジン－3－イルアミノ]－4－（パーヒドロアゼピン－1－イル）ピリミジン

HPLC 保持時間（分）：3.53；

MS ( $m/z$ )：320 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

HPLC 条件：B。

実施例 7（212）

2－[1－[(E)－2－ブテニル]ピロリジン－3－イルアミノ]－4－（パーヒドロアゼピン－1－イル）ピリミジン

HPLC 保持時間（分）：4.06；

MS ( $m/z$ )：316 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

HPLC 条件：B。

実施例 7（213）



2-[1-(2,2-ジメトキシエチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 3.51;

MS(m/z): 350 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (214)

2-(1-ペンチルピロリジン-3-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン  
-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.39;

MS(m/z): 332 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (215)

2-[1-[(E)-2-ペンテニル]ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.24;

MS(m/z): 330 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (216)

2-[1-(2-エチルブチル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒ  
ドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.56;

MS(m/z): 346 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (217)

2-(1-ヘキシルピロリジン-3-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン  
-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.63;

MS(m/z): 346 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

## 実施例 7 (218)

2- [1- (2-メチルペンチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.56 ;

MS ( $m/z$ ) : 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (219)

2- [1- [ (E) -2-ヘキセニル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.45 ;

MS ( $m/z$ ) : 344 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (220)

2- [1- (3, 3-ジメチルブチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.44 ;

MS ( $m/z$ ) : 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (221)

2- [1- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.39 ;

MS ( $m/z$ ) : 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (222)

2- [1- (2, 3-ジメチルペンチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.70 ;

MS ( $m/z$ ) : 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

実施例 7 (223)

2- [1- (2, 2-ジメチル-4-ペンテニル) ピロリジン-3-イルアミノ]  
]-4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.62 ;

MS (m/z) : 358 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

実施例 7 (224)

2- [1- (2-オクチニル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒド  
ロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.53 ;

MS (m/z) : 370 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

実施例 7 (225)

2- [1- (2-プロピルペンチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パ  
ーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.97 ;

MS (m/z) : 374 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

実施例 7 (226)

2- [1- (2-メトキシエチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ;

MS (m/z) : 334 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

実施例 7 (227)

2- [1- [ (E) -2-ブテニル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パ  
ーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.10 ;

MS (m/z) : 659 (2M + H)<sup>+</sup>, 330 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (228)

2- [1- (2, 2-ジメトキシエチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.56;

MS (m/z) : 364 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (229)

2- (1-ペンチルピペリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン  
-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.45;

MS (m/z) : 346 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (230)

2- [1- [(E)-2-ペンテニル] ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒ  
ドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.29;

MS (m/z) : 344 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (231)

2- [1- (2-エチルブチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒ  
ドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

TLC: R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.84 (t, J=7.5Hz, 6H), 1.31 (m, 5H), 1.54 (m, 6H), 1.75 (m, 6  
H), 2.11 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 3.56 (m,  
4H), 4.02 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.77 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.0Hz, 1H)

;

HPLC 保持時間 (分) : 4.77;

MS (m/z) : 719 (2M + H)<sup>+</sup>, 360 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (232)

2 - (1 - ヘキシルピペリジン - 3 - イルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.73;

MS (m/z) : 719 (2M + H)<sup>+</sup>, 360 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (233)

2 - [1 - (2 - メチルペンチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.77;

MS (m/z) : 719 (2M + H)<sup>+</sup>, 360 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (234)

2 - [1 - [(E) - 2 - ヘキセニル] ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.51;

MS (m/z) : 358 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (235)

2 - [1 - (3, 3 - ジメチルブチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.50;

MS (m/z) : 360 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (236)

2 - [1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロベンゼン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.54 ;

MS ( $m/z$ ) : 739 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 370 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (237)

2 - [1 - (2, 3 - ジメチルペンチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 -  
(パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.96 ;

MS ( $m/z$ ) : 747 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 374 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (238)

2 - [1 - (2 - オクチニル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒド  
ロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.59 ;

MS ( $m/z$ ) : 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (239)

2 - [1 - (2 - プロピルペンチル) ピペリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パ  
ーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 5.09 ;

MS ( $m/z$ ) : 775 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 388 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (240)

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) - 2 - [1 - (2, 4, 6 - トリメトキ  
シベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.19 ;

MS ( $m/z$ ) : 442 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (241)

2 - [1 - (3 - シアノベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パー

ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.86 ;

MS ( $m/z$ ) : 753 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 377 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (242)

2 - [1 - (3-メチルブチル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.33 ;

MS ( $m/z$ ) : 332 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (243)

2 - [1 - (2-カルボキシメチルオキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.00 ;

MS ( $m/z$ ) : 851 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 426 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (244)

2 - [1 - (4-ジメチルアミノベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.00 ;

MS ( $m/z$ ) : 395 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (245)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (3-フェノキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.37 ;

MS ( $m/z$ ) : 444 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

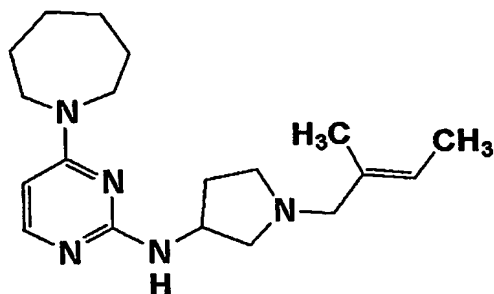
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (246)

2-[1-[ (E)-2-メチル-2-ブテニル] ピロリジン-3-イルアミノ]  
]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0464】

【化98】



【0465】

HPLC保持時間(分): 4.21;

MS ( $m/z$ ): 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

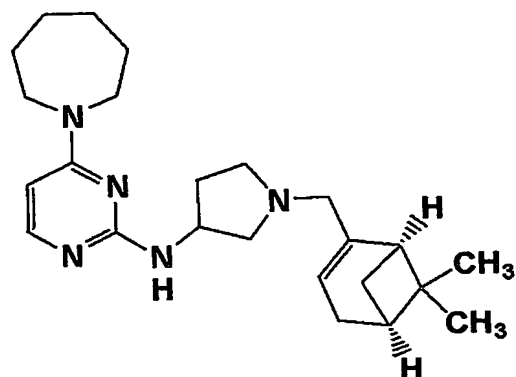
HPLC条件: B。

実施例 7 (247)

2-[1-[ (1R)-6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-エン-2-イルメチル] ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0466】

【化99】



【0467】

HPLC保持時間(分): 4.87;

MS ( $m/z$ ): 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;



HPLC 条件: B。

実施例 7 (248)

2- [1- [(Z)-4-デセニル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 5.34;

MS (m/z): 400 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (249)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- (3-フェニルプロピル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.30;

MS (m/z): 380 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (250)

2- (1-ブチルピロリジン-3-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.19;

MS (m/z): 318 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (251)

2- [1- [(E)-3- (4-ジメチルアミノフェニル) -2-プロペニル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.01;

MS (m/z): 421 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (252)

2- [1- (3-ヒドロキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.38 ;

MS (m/z) : 735 (2M + H)<sup>+</sup>, 368 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (253)

2- [1- (2-ヒドロキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.97 ;

MS (m/z) : 735 (2M + H)<sup>+</sup>, 368 (M + H)<sup>+</sup> ;

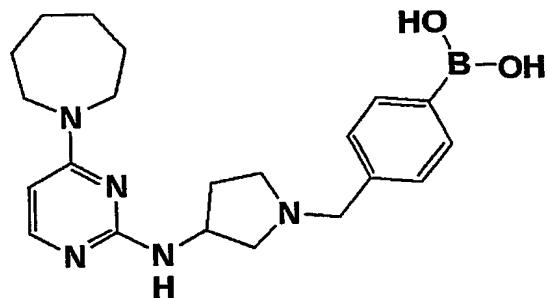
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (254)

2- [1- (4-ジヒドロキシボリルベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0468】

【化100】



【0469】

HPLC 保持時間 (分) : 3.03 ;

MS (m/z) : 396 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (255)

2- [1- (4-ヘプチルオキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 5.16 ;

MS (m/z) : 466 (M + H)<sup>+</sup>, 398 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (256)

2 - [1 - (ベンゾ [b] フラン-2-イルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

MS ( $m/z$ ) : 392 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (257)

2 - [1 - (3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.37 ;

MS ( $m/z$ ) : 843 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 422 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (258)

2 - [1 - [2 - (4-クロロフェニルチオ) ベンジル] ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.85 ;

MS ( $m/z$ ) : 496, 494 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 398 ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (259)

2 - [1 - (3, 7-ジメチル-6-オクテニル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 5.10 ;

MS ( $m/z$ ) : 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (260)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (4-ピロリジノベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.46 ;

MS ( $m/z$ ) : 421 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (261)

2 - [1 - [2 - メチル - 3 - (4 - t - プチルフェニル) プロピル] ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 5.03;

MS (m/z) : 450 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (262)

2 - [1 - (2 - ベンジルオキシベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.37;

MS (m/z) : 458 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (263)

2 - [1 - [3, 5 - ジ - (t - プチル) - 4 - ヒドロキシベンジル] ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.63;

MS (m/z) : 480 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (264)

2 - [1 - [3 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロピル] ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.94;

MS (m/z) : 436 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (265)

2 - [1 - [3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) ベンジル] ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.48;

MS ( $m/z$ ): 564 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (266)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- (3, 5, 5-トリメチル  
ヘキシル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 5.11;

MS ( $m/z$ ): 388 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (267)

2- [1- (プトキシカルボニルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.91;

MS ( $m/z$ ): 376 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 260;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (268)

2- [1- [5- (4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル) -1, 2, 3, 4-  
テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.26;

MS ( $m/z$ ): 456 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (269)

2- [1- (5-ヒドロキシペンチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.45;

MS ( $m/z$ ): 348 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

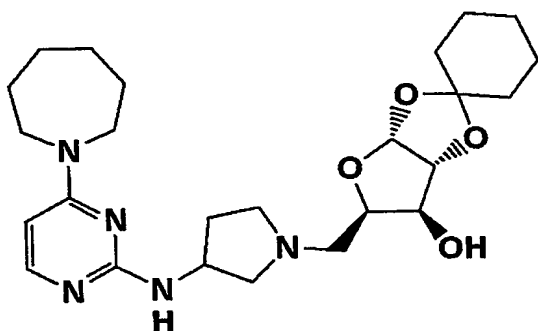
実施例 7 (270)

2- [1- [(1R, 2S, 3R, 5R) -2-ヒドロキシ-4, 6, 8-トリ

オキサスピロ [ビシクロ [3. 3. 0] オクタン-7, 1' -シクロヘキサン]  
-3-イルメチル] ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン  
-1-イル) ピリミジン

【0 4 7 0】

【化 1 0 1】



【0 4 7 1】

HPLC保持時間 (分) : 3.77 ;

MS (m/z) : 474 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

### 实施例 7 (2 7 1)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(3-フェニルピラゾール-4-イルメチル)ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 3.69 ;

MS (m/z) : 835 (2M + H)<sup>+</sup>, 418 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

### 实施例 7 (2 7 2)

2-[1-(4-*t*-ブチルベンジル)ピロリジン-3-イルアミノ]-4-(  
 パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.54 ;

MS (m/z) : 408 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件：B。

### 实施例 7 (2 7 3)

2- [1- (1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル) ピロリジン-3-イ

ルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.88 ;

MS ( $m/z$ ) : 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

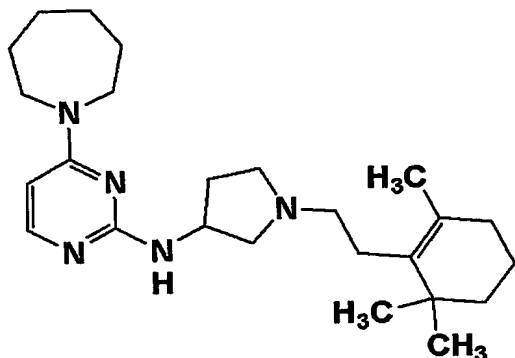
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (274)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - [2 - (1, 1, 5-トリ  
メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-6-イル) エチル] ピロリジ  
ン-3-イルアミノ] ピリミジン

【0472】

【化102】



【0473】

HPLC 保持時間 (分) : 5.23 ;

MS ( $m/z$ ) : 412 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (275)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - [4 - (3-ジメチルアミ  
ノプロピルオキシ) ベンジル] ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.08 ;

MS ( $m/z$ ) : 453 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (276)

2 - [1 - (2-フリルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒ

ドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.78 ;

MS ( $m/z$ ) : 342 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (277)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (2-チアゾリルメチル)  
ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.56 ;

MS ( $m/z$ ) : 359 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (278)

2 - [1 - (4-アセチルアミノベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 -  
(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.47 ;

MS ( $m/z$ ) : 817 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (279)

2 - [1 - (2-メトキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パ  
ーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

MS ( $m/z$ ) : 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (280)

2 - [1 - (4-メトキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パ  
ーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.95 ;

MS ( $m/z$ ) : 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (281)



4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2- [1- (4-フェニルベンジル)  
ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.41;

MS ( $m/z$ ) : 855 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 428 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (282)

2- [1- ((2E)-3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエニル) ピロリジ  
ン-3-イルアミノ] - 4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.94;

MS ( $m/z$ ) : 398 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (283)

2- [1- (4-ジエチルアミノベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.44;

MS ( $m/z$ ) : 423 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (284)

2- [1- (2-エチルヘキシル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.99;

MS ( $m/z$ ) : 374 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (285)

2- [1- (3-フルオロベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4- (パー  
ヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.04;

MS ( $m/z$ ) : 370 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

## 実施例 7 (286)

2 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パー  
- ヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.27 ;

MS ( $m/z$ ) : 306 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (287)

2 - [1 - (1 - ナフチルメチル) ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パー  
ヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.33 ;

MS ( $m/z$ ) : 402 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (288)

2 - [1 - (3 - ニトロベンジル) ピロリジン - 3 - イルアミノ] - 4 - (パー  
ヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.93 ;

MS ( $m/z$ ) : 793 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 397 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (289)

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) - 2 - [1 - [(2S, 3S, 4R) -  
2, 3, 4, 5 - テトラヒドロキシペンチル] ピロリジン - 3 - イルアミノ] ピ  
リミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.07 ;

MS ( $m/z$ ) : 791 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (290)

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) - 2 - [1 - (2 - チエニルメチル) ピ  
ロリジン - 3 - イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.95 ;

MS ( $m/z$ ): 358 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (291)

2- [1- (4-クロロベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.21;

MS ( $m/z$ ): 388, 386 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (292)

2- [1- (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.93;

MS ( $m/z$ ): 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (293)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- ((3S, 4R)-3, 4, 5-トリヒドロキシペンチル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.14;

MS ( $m/z$ ): 759 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 380 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

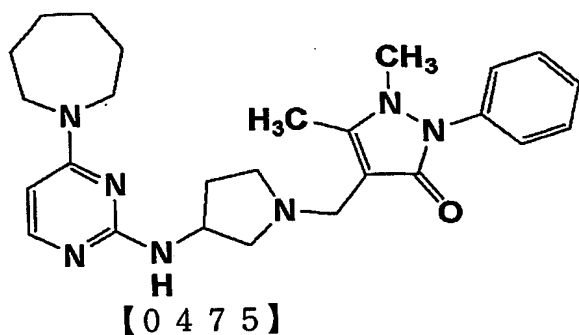
HPLC 条件: B。

実施例 7 (294)

2- [1- (1, 5-ジメチル-2-フェニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0474】

【化103】



【0475】

HPLC保持時間(分): 3.49;

MS ( $m/z$ ): 923 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 462 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

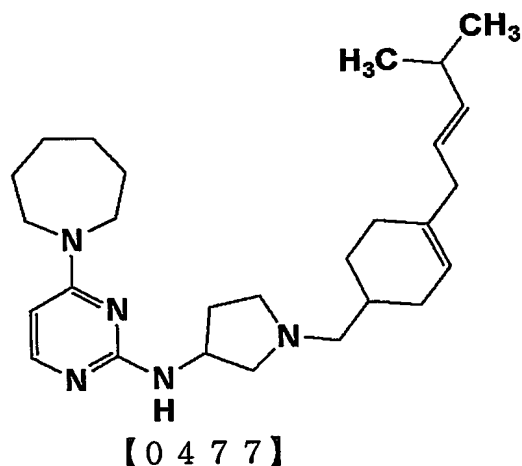
HPLC条件: B。

実施例7(295)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[5-[(E)-4-メチル-2-ペンテニル]-1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン-2-イル]ピロリジン-3-イルアミノ]ピリミジン

【0476】

【化104】



【0477】

HPLC保持時間(分): 5.43;

MS ( $m/z$ ): 438 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例7(296)

2-[1-(3-メトキシ-4-ヘキシルオキシベンジル)ピロリジン-3-イル]

ルアミノ] 4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.59 ;

MS ( $m/z$ ) : 963 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 482 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (297)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2-[1-(4-フルオロベンジル)  
ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.02 ;

MS ( $m/z$ ) : 370 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

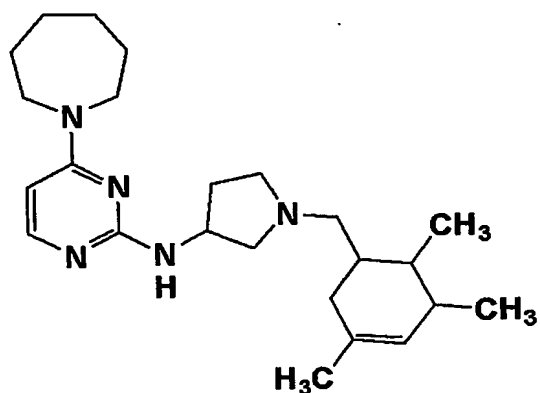
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (298)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2-[1-(1, 2, 5-トリメチル  
-1, 2, 3, 4-テトラヒドロベンゼン-3-イルメチル) ピロリジン-3-  
イルアミノ] ピリミジン

【0478】

【化105】



【0479】

HPLC 保持時間 (分) : 4.98 ;

MS ( $m/z$ ) : 398 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (299)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2-[1-(3, 5-ジメチル-1-

フェニルピラゾール-4-イルメチル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.91 ;

MS ( $m/z$ ) : 891 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 446 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (300)

2 - [1 - (4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.19 ;

MS ( $m/z$ ) : 975 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 488 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (301)

2 - [1 - (3-ベンジルオキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.33 ;

MS ( $m/z$ ) : 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (302)

2 - [1 - (4-ベンジルオキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.32 ;

MS ( $m/z$ ) : 915 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (303)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (4-フェノキシベンジル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.41 ;

MS ( $m/z$ ) : 887 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 444 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (304)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- (2, 4, 6-トリメトキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.13;

MS ( $m/z$ ) : 911 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 456 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

## 実施例 7 (305)

2- [1- (3-シアノベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.95;

MS ( $m/z$ ) : 781 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 391 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

## 実施例 7 (306)

2- [1- (3-メチルブチル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.33;

MS ( $m/z$ ) : 346 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

## 実施例 7 (307)

2- [1- (2-カルボキシメトキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.03;

MS ( $m/z$ ) : 879 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 440 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

## 実施例 7 (308)

2- [1- (4-ジメチルアミノベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.19;

MS ( $m/z$ ) : 817 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 409 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (309)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(3-フェノキシベンジル)  
]ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.50;

MS ( $m/z$ ): 915 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (310)

2-[1-[ (E)-2-メチル-2-ブテニル]ピペリジン-4-イルアミノ  
]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.37;

MS ( $m/z$ ): 687 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 344 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

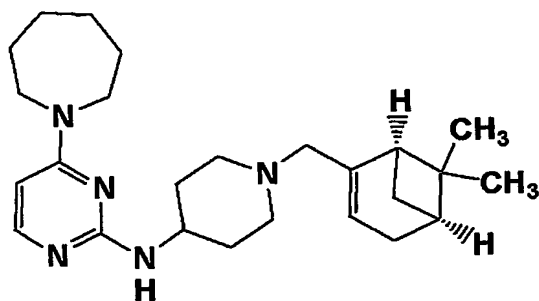
HPLC条件: B。

実施例 7 (311)

2-[(1R)-1-(6,6-ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプト-2-  
エン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼ  
ピン-1-イル)ピリミジン

【0480】

【化106】



【0481】

HPLC保持時間(分): 5.09;

MS ( $m/z$ ): 819 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。



## 実施例 7 (312)

2- [1-カルボキシメチルピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 2.78 ;

MS ( $m/z$ ) : 667 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 334 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (313)

2- (1-シクロプロピルメチルピペリジン-4-イルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.97 ;

MS ( $m/z$ ) : 659 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 330 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (314)

2- [1- (3-メチルチオプロピル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.95 ;

MS ( $m/z$ ) : 364 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (315)

2- [1- (2, 6-ジメチル-5-ヘプテニル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 5.03 ;

MS ( $m/z$ ) : 799 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (316)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- (キノリン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.93 ;

MS ( $m/z$ ) : 833 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 417 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (317)

2 - (1 - ネオペンチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.76 ;

MS (m/z) : 691 (2M + H)<sup>+</sup>, 346 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (318)

2 - [1 - [(Z) - 4 - デセニル] ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 5.34 ;

MS (m/z) : 414 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (319)

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) - 2 - [1 - (3 - フェニルプロピル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.32 ;

MS (m/z) : 787 (2M + H)<sup>+</sup>, 394 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (320)

2 - [1 - ブチルピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.21 ;

MS (m/z) : 332 (M + H)<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (321)

2 - [1 - [(E) - 3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 2 - プロペニル] ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.33 ;

MS ( $m/z$ ) : 869 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 435 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (322)

2 - [1 - (3 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.44 ;

MS ( $m/z$ ) : 763 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (323)

2 - [1 - (2 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.10 ;

MS ( $m/z$ ) : 763 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 382 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

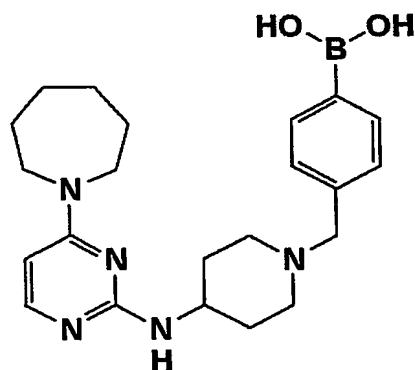
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (324)

2 - [1 - (4 - ジヒドロキシボリルベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

【0482】

【化107】



【0483】

HPLC 保持時間 (分) : 3.11 ;

MS ( $m/z$ ): 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (325)

2- [1- (4-ヘプチルオキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4-  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 5.31;

MS ( $m/z$ ): 480 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (326)

2- [1- (ベンゾ [b] フラン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イルアミ  
ノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.17;

MS ( $m/z$ ): 811 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 406 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (327)

2- [1- (3-メチルベンゾ [b] チオフェン-2-イル) ピペリジン-4-  
イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.54;

MS ( $m/z$ ): 871 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 436 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (328)

2- [1- [2- (4-クロロフェニルチオ) ベンジル] ピペリジン-4-イル  
アミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 5.03;

MS ( $m/z$ ): 510, 508 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (329)

2- [1- (3, 7-ジメチル-6-オクテニル) ピペリジン-4-イルアミノ  
] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 5.12 ;

MS ( $m/z$ ) : 414 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (330)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (4-ピロリジノベンジル)  
) ピペリジン-4-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.57 ;

MS ( $m/z$ ) : 869 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 435 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (331)

2 - [1 - [2-メチル-3 - (4-t-ブチルフェニル) プロピル] ピペリジ  
ン-4-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 5.21 ;

MS ( $m/z$ ) : 464 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (332)

2 - [1 - (2-ベンジルオキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] - 4  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.44 ;

MS ( $m/z$ ) : 472 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (333)

2 - [1 - (3, 5-ジ-t-ブチル-4-ヒドロキシベンジル) ピペリジン-  
4-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.72 ;

MS ( $m/z$ ) : 494 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (334)

2 - [1 - [3 - (4-イソプロピルフェニル) - 2-メチルプロピル] ピペリ

ジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分)：5.09；

MS ( $m/z$ )：450 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

HPLC条件：B。

実施例 7 (335)

2-[1-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分)：4.57；

MS ( $m/z$ )：578 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

HPLC条件：B。

実施例 7 (336)

2-[1-(4-オクチルオキシベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分)：5.64；

MS ( $m/z$ )：494 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

HPLC条件：B。

実施例 7 (337)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(3,5,5-トリメチルヘキシル)ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

HPLC保持時間(分)：5.16；

MS ( $m/z$ )：402 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

HPLC条件：B。

実施例 7 (338)

2-(1-ブトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルアミノ)-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分)：3.99；

MS ( $m/z$ )：779 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 390 ( $M + H$ )<sup>+</sup>；

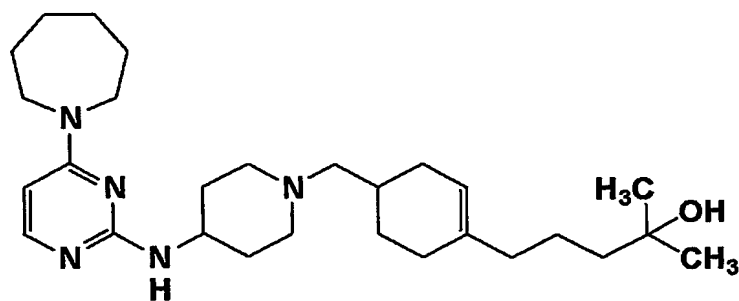
HPLC条件：B。

実施例 7 (339)

2-[1-[5-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)-1,2,3,4-  
テトラヒドロベンゼン-2-イルメチル]ピペリジン-4-イルアミノ]-4-  
(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

【0484】

【化108】



【0485】

HPLC保持時間(分): 4.41;

MS (m/z): 470 (M + H)<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例7 (340)

2-[1-(5-ヒドロキシペンチル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(  
パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 3.49;

MS (m/z): 723 (2M + H)<sup>+</sup>, 362 (M + H)<sup>+</sup>;

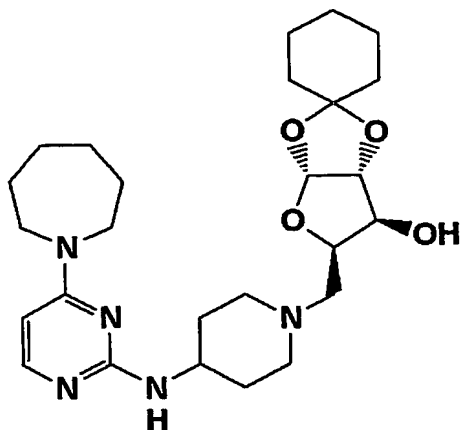
HPLC条件: B。

実施例7 (341)

2-[1-[(1R, 2S, 3R, 5R)-2-ヒドロキシ-4,6,8-トリ  
オキサスピロ[ビスクロ[3.3.0]オクタン-7,1'-シクロヘキサン]  
-3-イルメチル]ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン  
-1-イル)ピリミジン

【0486】

## 【化109】



## 【0487】

HPLC 保持時間 (分) : 3.80 ;

MS ( $m/z$ ) : 488 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (342)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (3-フェニルピラゾール-4-イルメチル) ピペリジン-4-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.77 ;

MS ( $m/z$ ) : 863 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 432 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (343)

2 - [1 - (4-*t*-ブチルベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.68 ;

MS ( $m/z$ ) : 843 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 422 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (344)

2 - [1 - (1, 4-ベンゾジオキサン-6-イルメチル) ピペリジン-4-イルアミノ] 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.99 ;



MS ( $m/z$ ): 847 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 424 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

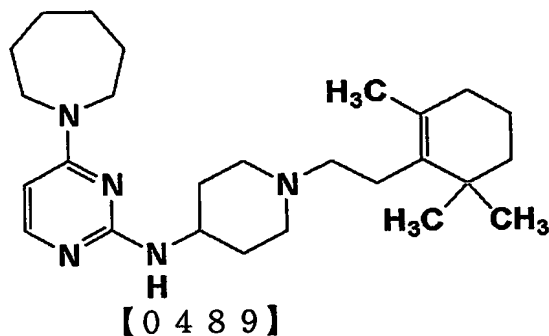
HPLC条件: B。

実施例 7 (345)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-[2-(1,1,5-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン-6-イル)エチル]ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【0488】

【化110】



HPLC保持時間(分): 5.18;

MS ( $m/z$ ): 426 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (346)

2-[1-[4-(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.22;

MS ( $m/z$ ): 467 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例 7 (347)

2-[1-(2-フリルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 3.82;

MS ( $m/z$ ): 711 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 356 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

## 実施例 7 (348)

2 - (1 - イソブチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.30 ;

MS ( $m/z$ ) : 663 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 332 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (349)

2 - (1 - シクロヘキシルメチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.85 ;

MS ( $m/z$ ) : 743 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 372 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (350)

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) - 2 - [1 - (2 - チアゾリルメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.64 ;

MS ( $m/z$ ) : 745 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 373 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (351)

2 - [1 - (4 - アセチルアミノベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.55 ;

MS ( $m/z$ ) : 845 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 423 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

## 実施例 7 (352)

2 - [1 - (2 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.13 ;

MS ( $m/z$ ) : 791 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

実施例 7 (353)

2 - [1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

MS ( $m/z$ ) : 791 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 396 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

実施例 7 (354)

4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) - 2 - [1 - (4 - フェニルベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.54 ;

MS ( $m/z$ ) : 883 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 442 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

実施例 7 (355)

2 - [1 - [(2E) - 3, 7 - ジメチル - 2, 6 - オクタジエニル] ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.89 ;

MS ( $m/z$ ) : 823 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 412 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

実施例 7 (356)

2 - [1 - (4 - ジエチルアミノベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.57 ;

MS ( $m/z$ ) : 873 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 437 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

実施例 7 (357)

2 - [1 - (3 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.15 ;

MS ( $m/z$ ): 767 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (358)

2 - [1 - (1-ナフチルメチル) ピペリジン-4-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.54;

MS ( $m/z$ ): 831 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 416 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (359)

2 - [1 - (3-ニトロベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.04;

MS ( $m/z$ ): 821 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 411 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (360)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - (1-プロピルピペリジン-4-イルアミノ) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 4.02;

MS ( $m/z$ ): 635 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 318 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (361)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - [(2S, 3S, 4R) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンチル] ピペリジン-4-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分): 3.14;

MS ( $m/z$ ): 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC 条件: B。

実施例 7 (362)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (2-チエニルメチル) ピ

ペリジン-4-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.06 ;

MS ( $m/z$ ) : 743 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 372 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (363)

2- [1- (4-クロロベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.35 ;

MS ( $m/z$ ) : 799 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 402, 400 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (364)

2- [1- (1, 3-ベンゾジオキサール-4-イル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 4.02 ;

MS ( $m/z$ ) : 819 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC 条件 : B。

実施例 7 (365)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [1- [(3S, 4R) -3, 4, 5-トリヒドロキシペンチル] ピペリジン-4-イルアミノ] ピリミジン

HPLC 保持時間 (分) : 3.18 ;

MS ( $m/z$ ) : 787 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 394 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

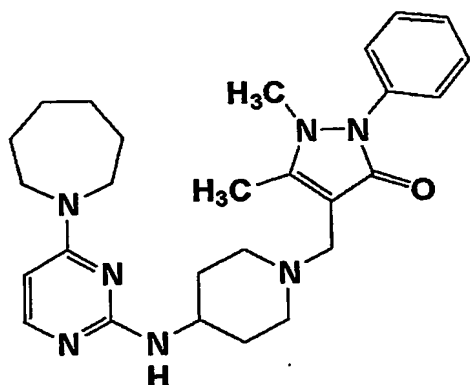
HPLC 条件 : B。

実施例 7 (366)

2- [1- (1, 5-ジメチル-2-フェニル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルメチル) ピペリジン-4-イルアミノ] -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

【0490】

【化111】



【0491】

HPLC保持時間(分): 3.51;

MS ( $m/z$ ): 951 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 476 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例7(367)

2-[1-(3-メトキシ-4-ヘキシルオキシベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.72;

MS ( $m/z$ ): 496 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

HPLC条件: B。

実施例7(368)

2-[1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イルアミノ]-4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)ピリミジン

HPLC保持時間(分): 4.13;

MS ( $m/z$ ): 767 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 384 ( $M + H$ )<sup>+</sup>;

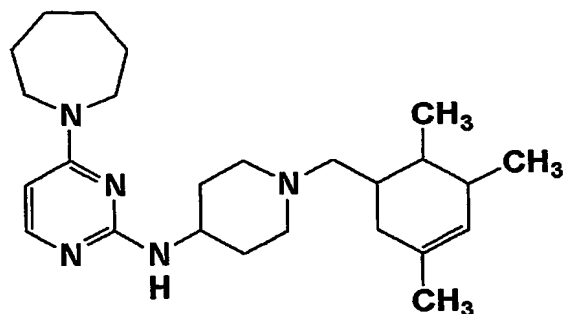
HPLC条件: B。

実施例7(369)

4-(パーヒドロアゼピン-1-イル)-2-[1-(1,2,5-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロベンゼン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イルアミノ]ピリミジン

【0492】

## 【化112】



## 【0493】

HPLC保持時間 (分) : 5.18 ;

MS ( $m/z$ ) : 823 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 412 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

## 実施例 7 (370)

2 - [1 - (3, 5 - ジメチル - 1 - フェニルピラゾール - 4 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.02 ;

MS ( $m/z$ ) : 919 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 460 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

## 実施例 7 (371)

2 - [1 - (2 - ベンジルオキシエチル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.06 ;

MS ( $m/z$ ) : 410 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件 : B。

## 実施例 7 (372)

2 - [1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルアミノ] - 4 - (パーヒドロアゼピン - 1 - イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.30 ;

MS ( $m/z$ ) : 502 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (373)

2 - [1 - (3-ベンジルオキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] - 4  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.44 ;

MS ( $m/z$ ) : 943 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 472 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (374)

2 - [1 - (4-ベンジルオキシベンジル) ピペリジン-4-イルアミノ] - 4  
- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.44 ;

MS ( $m/z$ ) : 943 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 472 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 7 (375)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (4-フェノキシベンジル)  
) ピペリジン-4-イルアミノ] ピリミジン

HPLC保持時間 (分) : 4.51 ;

MS ( $m/z$ ) : 915 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 458 ( $M + H$ )<sup>+</sup> ;

HPLC条件: B。

実施例 8

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [(1-ベンジル) アゼチジン-  
3-イルアミノ] ピリミジン

参考例 1 で製造した化合物と 1-ベンジル-3-アミノアゼチジンを用いて実  
施例 4 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た

。

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 20:2:1) ;

MS ( $m/z$ ) : 338 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 248, 190 ;

HPLC保持時間 (分) : 3.01 ;

HPLC条件: A。



## 実施例 8 (1) ~ 実施例 8 (2)

参考例 1 で製造した化合物と相当するアミン化合物を用いて実施例 8 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

## 【0494】

## 実施例 8 (1)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [ (3 S) - (1-ベンジル) ピペリジン-3-イルアミノ ] ピリミジン

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 20:2:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 323K) :  $\delta$  1.33 (m, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.51 (m, 1H), 1.65 (m, 5H), 1.76 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 5.83 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.94 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.70 (d, J=6.0Hz, 1H) ;

MS (m/z) : 366 (M + H)<sup>+</sup>, 276 ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.03 ;

HPLC 条件 : A。

## 【0495】

## 実施例 8 (2)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [ (3 S) - (1-ベンジル) パーヒドロアゼピン-3-イルアミノ ] ピリミジン

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 80:10:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.41 (m, 5H), 1.64 (m, 9H), 2.56 (m, 3H), 2.81 (m, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 5.80 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.06 (m, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.68 (d, J=6.0Hz, 1H) ;

MS (m/z) : 380 (M + H)<sup>+</sup>, 290 ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.03 ;

HPLC 条件 : A。

## 実施例 9

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - (アゼチジン-3-イルアミノ) ピリミジン

実施例 8 で製造した化合物を用いて実施例 5 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.65 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:20:4);  
NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.52 (m, 4H), 1.73 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.80 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.77 (d, J=6.0Hz, 1H);  
MS (m/z): 248 (M + H)<sup>+</sup>, 124.5 (M + 2H)<sup>2+</sup>;  
HPLC 保持時間 (分): 2.81;  
HPLC 条件: A。

#### 実施例 9 (1) ~ 実施例 9 (3)

相当するベンジルアミン化合物を用いて実施例 9 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

##### 【0496】

#### 実施例 9 (1)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [(3S)-ピペリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.70 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:20:4);  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.43 (m, 6H), 1.62 (m, 5H), 1.82 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 5.82 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.21 (m, 1H), 7.70 (d, J=6.0Hz, 1H);  
MS (m/z): 276 (M + H)<sup>+</sup>, 138.5 (M + 2H)<sup>2+</sup>;  
HPLC 保持時間 (分): 2.85;  
HPLC 条件: A。

##### 【0497】

#### 実施例 9 (2)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [(3S)-パーヒドロアゼピン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.34 (m, 5H), 1.70 (m, 9H), 2.60 (dd, J=13.5, 7.0Hz, 1H), 2.

72 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.90 (dd, J=13.5, 4.0Hz, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.90 (m, 1H),  
5.81 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.10 (m, 1H), 7.70 (d, J=6.0Hz, 1H);

MS (m/z) : 290 (M + H)<sup>+</sup>, 145.5 (M + 2H)<sup>2+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.92;

HPLC 条件: A。

### 【0498】

#### 実施例 9 (3)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [(3S) - パーヒドロアゼピン  
- 3-イルアミノ] - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリン

TLC: R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム: メタノール: 28% アンモニア水 = 80:10:1);

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.43 (m, 6H), 1.56 (m, 5H), 1.73 (m, 7H), 2.43 (m, 4H), 2.5  
7 (m, 1H), 2.71 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.87 (m, 1H), 3.50 (t, J=6.0Hz, 4H), 3.85 (m  
, 1H), 5.85 (m, 1H);

MS (m/z) : 344 (M + H)<sup>+</sup>, 172.5 (M + 2H)<sup>2+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 3.09;

HPLC 条件: A。

#### 実施例 10

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [(1-イソブチル) アゼチジン  
- 3-イルアミノ] ピリミジン

実施例 9 で製造した化合物とイソブチルアルデヒドを用いて実施例 7 で示され  
る方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン = 20:2:1);

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 323K): δ 0.84 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.47 (m, 4H), 1.52 (m, 1H), 1.  
69 (m, 4H), 2.19 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.80 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.54 (m, 6H), 4.33 (  
m, 1H), 5.87 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 7.73 (d, J=6.0Hz, 1H);

MS (m/z) : 304 (M + H)<sup>+</sup>, 248, 152.5 (M + 2H)<sup>2+</sup>;

HPLC 保持時間 (分) : 2.96;

HPLC 条件: A。

実施例 10 (1) ~ 実施例 10 (12)

相当するアミン化合物と相当するアルデヒド化合物を用いて実施例 10 で示される方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

**【0499】**

## 実施例 10 (1)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (2-エチルブチル) アゼチジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン=20:2:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 323K):  $\delta$  0.82 (t, J=7.5Hz, 6H), 1.15 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.48 (m, 4H), 1.69 (m, 4H), 2.27 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.79 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.53 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 5.87 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 7.73 (d, J= 6.0Hz, 1H) ;

MS (m/z) : 332 (M + H)<sup>+</sup>, 248, 166.5 (M + 2H)<sup>2+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.09 ;

HPLC 条件: A。

**【0500】**

## 実施例 10 (2)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [ (1-シクロヘキシル) アゼチジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン=20:2:1) ;

MS (m/z) : 330 (M + H)<sup>+</sup>, 248, 165.5 (M + 2H)<sup>2+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.03 ;

HPLC 条件: A。

**【0501】**

## 実施例 10 (3)

4 - (パーヒドロアゼピン-1-イル) - 2 - [1 - (2-ピリジニルメチル) アゼチジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.33 (酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン=20:2:1) ;

MS (m/z) : 339 (M + H)<sup>+</sup>, 170 (M + 2H)<sup>2+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 2.94 ;

HPLC条件: A。

【0502】

実施例10 (4)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [ (3S) - (1-イソブチル) ピペリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン=20:2:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 323K):  $\delta$  0.85 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.48 (m, 5H), 1.69 (m, 7H), 1.88 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 5.87 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 7.73 (d, J=6.0Hz, 1H) ;

MS (m/z) : 332 (M + H)<sup>+</sup>, 276, 166.5 (M + 2H)<sup>2+</sup> ;

HPLC保持時間 (分) : 2.98 ;

HPLC条件: A。

【0503】

実施例10 (5)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [ (3S) - 1- (2-エチルブチル) ピペリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.84 (t, J=7.5Hz, 6H), 1.31 (m, 5H), 1.54 (m, 5H), 1.75 (m, 5H), 1.88 (m, 2H), 2.10 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.31 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 4.02 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=6.0Hz, 1H)。

MS (m/z) : 360 (M + H)<sup>+</sup>, 276, 180.5 (M + 2H)<sup>2+</sup> ;

HPLC保持時間 (分) : 3.11 ;

HPLC条件: A。

【0504】

実施例10 (6)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [ (3S) - 1- (2-ピリジニルメチル) ピペリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン=20:2:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 323K):  $\delta$  1.34 (m, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.65 (m, 5H), 1.77 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.55 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.63 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 5.84 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.47 (m, 1H);

MS (m/z): 367 (M + H)<sup>+</sup>, 184 (M + 2H)<sup>2+</sup>;

HPLC 保持時間 (分): 2.92;

HPLC 条件: A。

#### 【0505】

##### 実施例 10 (7)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [(3S) - (1-シクロヘキシル) ピペリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: R<sub>f</sub> 0.48 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);

NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.06 (m, 1H), 1.22 (m, 4H), 1.55 (m, 5H), 1.76 (m, 12H), 2.28 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.98 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 5.75 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=6.0Hz, 1H)。

MS (m/z): 358 (M + H)<sup>+</sup>, 276, 179.5 (M + 2H)<sup>2+</sup>;

HPLC 保持時間 (分): 2.94;

HPLC 条件: A。

#### 【0506】

##### 実施例 10 (8)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [(3S) - 1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1);

NMR(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.55 (m, 8H), 1.75 (m, 8H), 1.91 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 4.01 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 5.77 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=6.0Hz, 1H)。

MS (m/z): 719 (2M + H)<sup>+</sup>, 360 (M + H)<sup>+</sup>, 276;

HPLC 保持時間 (分): 2.78;

HPLC条件: A。

【0507】

実施例 10 (9)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [ (3S) - (1-イソブチル) パーヒドロアゼピン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン=20:2:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 323K):  $\delta$  0.87 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.48 (m, 4H), 1.62 (m, 5H), 1.68 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 2.21 (dd, J=12.0, 7.5Hz, 1H), 2.26 (dd, J=12.0, 7.0Hz, 1H), 2.60 (m, 3H), 2.77 (dd, J=13.5, 4.0Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.94 (m, 1H), 5.84 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.72 (d, J=6.0Hz, 1H);

MS (m/z): 346 (M + H)<sup>+</sup>, 290, 173.5 (M + 2H)<sup>2+</sup>;

HPLC保持時間 (分): 3.00;

HPLC条件: A。

【0508】

実施例 10 (10)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [ (3S) - 1- (2-エチルブチル) パーヒドロアゼピン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.60 (クロロホルム: メタノール: 28%アンモニア水=80:10:1) ;

NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 323K):  $\delta$  0.83 (t, J=7.5Hz, 3H), 0.85 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.48 (m, 4H), 1.62 (m, 3H), 1.69 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.58 (m, 3H), 2.76 (dd, J=13.5, 4.0Hz, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 5.84 (m, 2H), 7.72 (d, J=6.0Hz, 1H);

MS (m/z): 374 (M + H)<sup>+</sup>, 290, 187.5 (M + 2H)<sup>2+</sup>;

HPLC保持時間 (分): 3.12;

HPLC条件: A。

【0509】

実施例 10 (11)

4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) -2- [ (3S) - (1-シクロヘキシ

ル) ピロリジン-3-イルアミノ] ピリミジン

TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル: メタノール: トリエチルアミン=20:2:1) ;

NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.15(m, 6H), 1.44(m, 6H), 1.66(m, 7H), 1.78(m, 1H), 2.01(m, 2H), 2.34(dd, J=9.0, 5.5Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.87(t, J=8.5Hz, 1H), 3.52(m, 4H), 4.17(m, 1H), 5.83(d, J=6.0Hz, 1H), 6.38(m, 1H), 7.71(d, J=6.0Hz, 1H)

MS ( $m/z$ ): 344 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 262, 182;

HPLC 保持時間 (分): 3.05;

HPLC 条件: A。

#### 【0510】

##### 【生物学的実施例】

一般式 (I) で示される本発明化合物の有効性は、例えば、以下の実験によって証明された。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および/または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示した。

#### 【0511】

先述したように、HIV が CD4 陽性細胞上の受容体である CXCR4 あるいは CCR5 に結合することを阻害する化合物のスクリーニングをするためには、HIV ウイルスを用いたアッセイ系で行うことがより直接的な手法である。しかし、HIV ウイルスを大量スクリーニングに使用することは、その取り扱いの難しさから実用的ではない。一方、T細胞指向性 (X4) HIV-1 と SDF-1 が共に CXCR4 に結合することから、HIV 側と SDF-1 側双方の CXCR4 結合部位、並びに CXCR4 側の SDF-1 および HIV 結合部位には、何らかの共通する特徴があるものと予測し得る。したがって、既存の抗 AIDS 薬 (逆転写阻害剤やプロテアーゼ阻害) と異なる作用機序である HIV ウイルスの細胞への吸着を阻害する化合物を発見するため、HIV の代わりに CXCR4 の内因性リガンドである SDF-1 を用いたアッセイ系が利用可能である。

#### 【0512】

具体的には、SDF-1 と CXCR4 の結合を阻害する化合物をスクリーニン



グする系として、例えば、ヨードラベルした SDF-1 と CXCR4 を発現していることが知られているヒト T 細胞株との結合を測定する系が実施可能である。マクロファージ (R5) HIV と、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$  が共に CCR5 に結合することから、同様な考え方が可能である。

#### [実験方法]

##### 実験例 1 ヒト SDF-1 の CEM 細胞への結合に対する阻害実験

結合緩衝液中 (HEPES, BSA 含有) でヒト T 細胞株 CEM 細胞に被験化合物と  $^{125}\text{I}$ -SDF-1 (NEN) を添加し 4℃ で 60 分間インキュベートした。反応させた CEM 細胞を GF/B membrane filter plate (Packard) で急速濾過して吸着させ、PBS で 3 回洗浄した後、乾燥させ Microscint+20 (Packard) を加えた。CEM 細胞に結合した放射エネルギーを Top Count (Packard) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = (\text{Et} - \text{Ea}) / (\text{Et} - \text{Ec}) \times 100$$

Et : 被験化合物を添加しなかった時の放射エネルギー

Ec : 被験化合物として  $^{125}\text{I}$ -SDF-1 の 1000 倍量の非放射性 SDF-1 (Peptech) を添加した時の放射エネルギー

Ea : 被験化合物を添加した時の放射エネルギー

例えば、実施例 1 (41) および実施例 4 の化合物の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.20  $\mu\text{M}$  および 0.15  $\mu\text{M}$  であった。

#### 【0513】

##### 【製剤例】

以下の成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

2- (2-ジメチルアミノエチルアミノ) -4- (パーヒドロアゼピン-1-イル) ピリミジン	5.0 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	0.2 g
ステアリン酸マグネシウム	0.1 g
微結晶セルロース	4.7 g

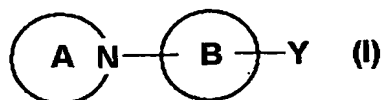


【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 一般式 (I) :

【化1】



(式中、環Aは置換基を有していてもよい含窒素複素環を表わし、環Bは置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を表わし、Yは置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい水酸基、または保護されていてもよいメルカプト基を表わす。) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【選択図】 なし

認定 - 付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 6 2 7 0 6
受付番号	5 0 3 0 0 9 5 5 1 3 5
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 6 月 9 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 6 月 6 日

次頁無

特願 2003-162706

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000185983]

1. 変更年月日

1990年 9月 2日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

氏 名

小野薬品工業株式会社